Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

DAS VERHALTEN DES LIPIDSTOFFWECHSELS UNTER FLUNITRAZEPAM-KETAMIN- UND FLUNITRAZEPAM-FENTANYL-ANÄSTHESIE BEI KIEFERCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Monika Hieber geb. Zimny
aus
Kork

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0078

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
und
der Abteilung für Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

DAS VERHALTEN DES LIPIDSTOFFWECHSELS UNTER FLUNITRAZEPAM-KETAMIN- UND FLUNITRAZEPAM-FENTANYL-ANÄSTHESIE BEI KIEFERCHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Monika Hieber geb. Zimny
aus
Kork

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Heller

Prof. Dr. Dr. N. Schwenzer

FOTODRUCK H. RESCH · Georgstr. 50 · 7402 Kirchentellinsfurt

GEWIDMET MEINEN ELTERN
Dr. Herbert Zimny und Irmgard Zimny

FLOREAT

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. INTRAVENÖSE NARKOSE	2
KETAMIN	3
- Pharmakologie	3
- Klinische Gesichtspunkte	4
FLUNITRAZEPAM	7
- Pharmakologie	7
- Verwendung von Flunitrazepam zur Narkoseeinleitung	8
FENTANYL	9
- Pharmakologie	9
- Klinische Gesichtspunkte	10
III. LIPIDSTOFFWECHSEL	11
Regulation des Lipidstoffwechsels	11
- Nahrungsaufnahme und Lipidspeicherung	11
- Lipolyse	12
- Wechselbeziehungen zwischen Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel	16
- Triglyceride, Cholesterin, Phosphatide, veresterte Fettsäuren und ihre diagnostische Bedeutung	17
- Anorganisches Phosphat	19
2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)	19
Cholinesterase	20
Narkose, Operation und Lipidstoffwechsel	22
IV. MATERIAL UND METHODIK	24
Patientengut	24
Angewandte Narkosemethoden	24
Untersuchungsmaterial	25
Bestimmungsmethoden	25

Seite

V. ERGEBNISSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG 31

T-Test für verbundene Stichproben nach Student 31

- Ergebnisse unter Flunitrazepam-Ketamin-Narkose 32
- Ergebnisse unter Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose 35
- Vergleich der Mittelwerte unter Flunitrazepam-Ketamin- und Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose 39

Graphische Darstellungen 41

Tabellen 50

PM-Korrelationsanalyse 54

VI. D I S K U S S I O N 56

VII. ZUSAMMENFASSUNG 71

VIII. BIBLIOGRAPHIE 72

I. EINLEITUNG

Der Streß, dem der Patient während Operation und Narkose ausgesetzt ist, hat eine Reihe von Änderungen des Stoffwechsels und der Hormonausschüttung zur Folge (JOHNSTON, 1973). So kommt es unter einem chirurgischen Eingriff im Organismus zu einer Steigerung der Lipidmobilisation (HAVEL, 1968).

Es sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt worden, die die Wirkungen der verschiedenen Narkotika auf den Stoffwechsel unter Operationsbedingungen prüfen.

Hierbei muß die Frage gestellt werden, ob die Lipidmobilisation ein nützlicher und deshalb positiv zu wertender Mechanismus für die Energiebereitstellung im narkose- und operationsbedingten Streß ist oder ob es sich um eine unvermeidbare Reaktion handelt, welche schädlich sein und postoperativ exzessive Formen annehmen kann (MENG, 1972).

Um Narkotika zu entwickeln, die relativ wenig in physiologische Stoffwechselmechanismen eingreifen, sind ausgedehnte Untersuchungen notwendig (BIEBUYCK, 1973).

Um auf diesem Weg voranzuschreiten, erschien es uns sinnvoll, das Verhalten der folgenden Stoffwechselparameter: freies Glycerin, Triglyceride, Phosphatide, anorganisches Phosphat, veresterte Fettsäuren (Mono- und Diglyceride), 2,3-DPG und Cholinesterase unter der Wirkung der intravenösen Kombinationsnarkosen mit Flunitrazepam/Ketamin bzw. Flunitrazepam/Fentanyl und Operation zu prüfen und zu vergleichen. Die Untersuchungen wurden im Rahmen eines umfassenden Untersuchungsprogramms, dem noch weitere Kombinationsnarkosen mit intravenös verabreichten Narkosemitteln (Valium^{R}/Ketamin; Valium^{R}/Fentanyl) angehörten, durchgeführt.

II. INTRAVENÖSE NARKOSE

Die Anforderungen an eine Narkose sind: Bewußtlosigkeit, Analgesie, Muskelentspannung und vegetative Dämpfung.

Früher wurden Mononarkosen (Betäubung mit e i n e m Narkotikum, z. B. Äther oder Chloroform) durchgeführt. Für den Kranken war dies nicht ungefährlich, da man zum Erreichen aller dieser Anforderungen eine sehr tiefe Narkose, eine tiefe Betäubung vornehmen mußte (HENSCHEL, 1966).

Heute kommt die Kombinationsnarkose zur Anwendung, bei der möglichst spezifisch wirkende Pharmaka zur selektiven Dämpfung bzw. Ausschaltung der Einzelfaktoren kombiniert werden.

Das erste klinisch brauchbare intravenöse Narkotikum Hexobarbital (= Evipan) wurde 1932 von WEESE und SCHARPFF eingeführt. Nach der Einführung der Barbiturate erfolgte innerhalb der letzten 20 Jahre die Entwicklung barbitursäurefreier Narkotika, zu denen das Fentanyl, die analgetische Komponente der Neuroleptanalgesie, und das Ketamin gehören. Diese beiden bei der intravenösen Narkose zur Anwendung kommenden Analgetika können mit Neuroleptika, Tranquilizern, Ataraktika u. a. kombiniert werden.

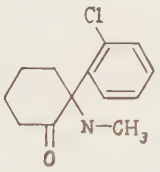
Unerwünschte Nebenwirkungen der Anästhetika nehmen mit ihrer Konzentration zu; daher ist es ein grundsätzliches Ziel, mit minimalen Mengen von Narkosemitteln auszukommen (ALLGEIER und Mitarb., 1976).

KETAMIN

Ketamin ist ein intravenös und intramuskulär injizierbares synthetisches Narkotikum. Es wurde von CORSSEN u. Mitarb. 1967 in die Klinik eingeführt.
Seine rasch eintretende Wirkung ist durch eine komplette Analgesie bei geringer Beeinträchtigung der Atemtätigkeit gekennzeichnet (CORSSEN, 1969; KREUSCHER, 1971; KLOSE u. PETER, 1973). Diesen Zustand nannte CORSSEN (1966) "dissoziative Anästhesie" (s.u.).

Pharmakologie

Ketamin stellt chemisch eine Fortentwicklung des Phencyclidins Sernyl^{R} dar (KREUSCHER u. GAUCH, 1967). Seine chemische Bezeichnung ist: 2-(ortho-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanon.
Strukturformel:



Ketamine (Ketanest^{R} (Parke-Davis), Ketalar^{R} (Parke-Davis), CI 581)

Das Narkotikum wird vom Gehirn und anderen sehr gut durchbluteten Organen und von den Geweben rasch aufgenommen, danach schließt sich ein schneller Abstrom (besonders aus dem ZNS) und Verteilung auf weniger gut durchblutete Gewebe (Muskulatur, Bindegewebe u. a.) an. Durch Nachinjektionen wird der Abstrom aus dem ZNS allerdings immer langsamer (infolge von Sättigung) und die Wirkungsdauer dementsprechend verlängert. Im Gewebe (Leber, Fett, Lunge, Niere, Gehirn) beträgt die Halbwertszeit ca. 2 Stunden (LANGREHR u. Mitarb., 1967).
Der A b b a u von Ketamin erfolgt nach Untersuchungen von DILL u. Mitarb. (1963) bei Versuchstieren (Ratte, Affe, Hund) in der Leber durch aufeinanderfolgende Demethylierung und oxidative Spaltung in zwei anästhetisch nur wenig wirksame Metaboliten. CHANG et al. (1965) konnten nur kleine Mengen unveränderter Substanz im Harn nachweisen. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Niere.

Klinische Gesichtspunkte

Im Gegensatz zu allen übrigen intravenösen Narkotika zeigt Ketamin bezüglich des Herz-Kreislauf-Systems keine depressorischen Nebenwirkungen: es steigert den diastolischen sowie den systolischen Blutdruck (PODLESCH u. ZINDLER, 1967; FEURSTEIN, 1972; KREBS u. KERSTING, 1972). Das kardiovaskuläre System wird unter Ketamin stimuliert (CORSSEN u. Mitarb., 1969; KLOSE u. PETER, 1973). Nach den Ausführungen von KREBS u. KERSTING (1972) liegen Hinweise auf eine parasympathikolytische Wirkung des Ketamins vor, auf welche eine reflektorische Steigerung der Herzfrequenz, die Zunahme des Herzminutenvolumens und die Steigerung des mittleren Blutdrucks zurückzuführen seien. Eine sympathikomimetische Wirkung konnte experimentell nicht nachgewiesen werden. "Eine Steigerung der Aktivität des sympathischen Nervensystems scheint nicht vorzuliegen, da Ketamin den absoluten Gehalt sowie die Aufnahme und Abgabe von Noradrenalin am Herzen nicht beeinflußt".
Im Gegensatz hierzu steht die negativ inotrope und chronotrope Wirkung der Barbiturate, Thiobarbiturate und des Halothans, die als unerwünschte Nebenwirkung eine Hypotonie verursachen (KREUSCHER u. GAUCH, 1969).
Es wird behauptet, daß unter Ketaminanästhesie sowohl die pharyngealen und die laryngealen Schutzreflexe als auch der Tonus der intraoralen Muskulatur und der Zunge erhalten bzw. gesteigert seien (PODLESCH, 1967; CORSSEN u. Mitarb., 1969; GÜNZLER u. STREHLAU, 1972; KLOSE u. PETER, 1973).
Die Atemtätigkeit wird nur gering beeinflußt (PODLESCH, 1967; CORSSEN u. Mitarb., 1969; KREUSCHER, 1971; KLOSE u. PETER, 1973).
Die therapeutische Breite ist sehr groß (CORSSEN u. Mitarb., 1969; KLOSE u. PETER, 1973). Therapeutische Breite ist als Verhältnis der Dosis letalis 50 zur Dosis effectiva 50 definiert und ist bei steilem Kurvenverlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung eines Pharmakons ein Maß für dessen Sicherheit (ESTLER, 1974).
Aus den genannten Eigenschaften ergibt sich die Kontraindikation der Anwendung des Ketamins als Mononarkotikum bei Hypertonikern, Koronarsklerotikern etc. (KREUSCHER u. GAUCH, 1967).
Außerdem kann Ketamin als Mononarkotikum in der Aufwachphase besonders bei Erwachsenen eine unerwünschte Begleiterscheinung

zeigen. Wenn die sedative Wirkung noch nicht abgeklungen ist und der Patient verbal oder taktil stimuliert wird, können psychische Nebenwirkungen auftreten, die LANGREHR 1967 "psychomimetische Effekte" nannte. "Es handelt sich um erinnerungsfähige Erlebnisse dissociativer Träume, die mit der Wirkung des Ketamins auf die Retikulärformation und andere Stammhirnzonen in Zusammenhang gebracht werden". Auf dem Symposium über Ketamine in Mainz 1968 berichteten BÖHMERT u. HENSCHEL über erhebliche psychische Reaktionen in der Aufwachphase bei praktisch allen Patienten jugendlichen und mittleren Alters, von denen etwa 80 % diese Narkoseform - Ketamin als Mononarkotikum - als unangenehm empfunden hätten.

Einige Autoren berichteten über Kombinationsnarkosen von Ketamin mit dem Tranquilizer Diazepam und dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol, das durch die Neuroleptanalgesie seit langem bekannt ist. LOERS führte 1973 an 70 Patienten beiderlei Geschlechts Untersuchungen bei Ketaminnarkosen durch und konnte durch Kombination mit Valium^{R} die traumähnlichen Erlebnisse auf 20 % der Fälle reduzieren. Da er bei der Kombination mit DHB nur in 17,5 % der Fälle psychische Effekte beobachtete, postuliert er die DHB-Ketamin-Kombination als eine gute Methode in der Neuroradiologie.

Ebenso wie GÜNZLER u. STREHLAU (1972) die DHB-Ketamin-Kombination in der HNO-Klinik befürworten und diesbezüglich über 400 Anästhesien bei Kindern berichten, glaubt CRUSIUS (1971) in der Kombination von DHB und Ketamin einen wesentlichen Faktor zur Ausschaltung unangenehmer psychomimetischer Effekte und motorischer Unruhezustände in der postnarkotischen Phase nach Ketamin gefunden zu haben.

Eine noch günstigere Kombination scheint die von Flunitrazepam (Wirkstoff von Rohypnol) mit Ketamin zu sein (DE CASTRO, 1972; KURKA, 1974; 1975). Durch das Ataraktikum werden hierbei die psychomimetischen Effekte von Ketamin ausgeschaltet, während die positiven Seiten des Analgetikums nicht beeinträchtigt werden.

Bei der von uns angewandten Technik handelt es sich um eine Variante der von DE CASTRO (1973) in die Praxis eingeführten "Atar-Analgesie". Er verwendete Flunitrazepam, Ketamin und das Muskelrelaxans Pancuronium in Kombination, wobei Flunitrazepam

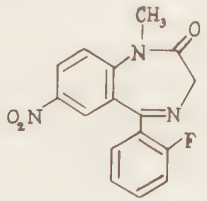
vor allem die Nebenwirkungen von Ketamin verhindern soll. Bei unserer Weiterentwicklung dieser Methode, die mit Lachgas und unter künstlicher Beatmung vor sich geht, sahen wir dies bestätigt. "Die halluzinatorischen, blutdruck- und pulserhöhenden Nebenwirkungen von Ketamin als Mononarkotikum konnten wir in der Kombination mit Rohypnol nicht beobachten" (VONTIN, 1976).

FLUNITRAZEPAM

Flunitrazepam, der Wirkstoff von Rohypnol, ist ein Benzodiazepinderivat mit stark hypnotischer und amnestischer und ohne analgetische Wirkung. Aufgrund der günstigen Erfahrungen mit Diazepam (Valium^{R}) in der Anästhesie wurde dieses neue Präparat der Benzodiazepinreihe der klinischen Prüfung übergeben (KURKA, 1974).

Pharmakologie

"Flunitrazepam gehört zur Klasse der 7-Nitrobenzodiazepine und steht chemisch Nitrazepam (Wirkstoff von Mogadon^{R}) und Chlonazepam (Wirkstoff von Rivotril^{R}) nahe (WENDT, 1976).
Strukturformel:



Flunitrazepam
(Rohypnol^{R},
Ro 05-4200)

Abbau: Versuche von WENDT (1976) ergaben, daß die Desmethylierung am N_1-Atom mit der Reduktion der Nitrogruppe konkurriert. Als Folge dieser beiden möglichen Abbaureaktionen treten im Blut als Metaboliten das 7-Aminoderivat und die Desmethylverbindung auf. Radioaktivitätsversuche an 4 Probanden, die je 3 mg Flunitrazepam oral zu sich nahmen, zeigten, daß diese Metaboliten pharmakologisch aktiv sind.
80 bis 90 % der Flunitrazepam-Dosis werden sowohl nach i. v. als auch nach oraler Gabe im Urin ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird wie bei allen Benzodiazepinen mit den Fäzes eliminiert, bei Flunitrazepam im Durchschnitt 10 % (WENDT, 1976).
Nach HAEFELY u. Mitarb. (1975) darf man annehmen, "daß die Benzodiazepine ihre zentralen Wirkungen nicht durch direkte Dämpfung erregbarer Strukturen hervorrufen, wie es z. B. Narkotika tun, sondern vorwiegend durch eine Verstärkung physiologischer Hemm-Mechanismen. Dadurch erklärt sich wohl die ungewöhnlich große Selektivität der Wirkung und die gute Verträglichkeit der Benzo·

diazepine".

Verwendung von Flunitrazepam zur Narkoseeinleitung

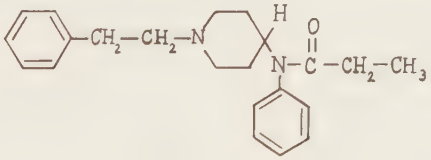
Flunitrazepam ist das wirksamste der bisher bekannten Benzodiazepine (HAEFELY, 1976). Es wird schon in erheblich kleineren Dosen wirksam (HAEFELY, 1976) und zeigt einen geringen Einfluß auf den Kreislauf (HALDEMANN, 1976). Wie alle Benzodiazepine hat es anxiolytische, antikonvulsive, muskelrelaxierende und zentral dämpfende Wirkung (Sedation), (HAEFELY, 1976). Die amnestische Wirkung von Flunitrazepam übertrifft diejenige von klinisch vergleichbaren Dosen Diazepam (KORTILLA u. LINNOILA, (1976). Flunitrazepam wird in der Anästhesie als Einleitungsnarkotikum bei verschiedenen Narkosemethoden erfolgreich angewandt. URDINOVIC (1976) berichtet über seine klinischen Erfahrungen mit Flunitrazepam anhand von über 500 Narkosen. Bei ihm hat sich die Kombination mit dem Analgetikum Pentazocin, mit N_2O/O_2 und Muskelrelaxantien (Intubation erfolgte unter Succinylcholin, Dauerrelaxation mit Pancuronium oder Alloferin) besonders bewährt. Die Flunitrazepam-Anwendung reduzierte den postoperativen Schmerzmittelbedarf erheblich.
Nach Meinung von ROUGE u. GEMPERLE (1976) stellt die Kombination von Flunitrazepam mit Fentanyl, Curare und N_2O/O_2 die Methode der Wahl für schwere und längere Eingriffe dar (Neuro-, Herz- und Abdominalchirurgie). Sie nahmen an 100 Kindern, die sich unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, vier verschiedene Kombinationstechniken mit Flunitrazepam vor, darunter 4mal Flunitrazepam + Ketamin + N_2O/O_2 und 49mal die oben genannte mit Fentanyl. U. a. fiel ihnen die Potenzierung von verschiedenen Medikamenten, vor allem der Analgetika, durch das Flunitrazepam auf. Diese potenzierende Wirkung erlaubt die Reduzierung der Analgetika in der postoperativen Phase (ROUGE u. Mitarb., 1976).
H. VONTIN (1976) führte bei den von ihm angewandten Formen der Ataranalgesie (u. a. Flunitrazepam-Ketamin bzw. Flunitrazepam-Fentanyl) Blutgasanalysen durch. Diese zeigten für die Flunitrazepam-Ketamin-Kombination einen wesentlich geringeren postoperativen Abfall das PO_2-Wertes (-0,23 % im Vergleich zu -18,9 % bei Flunitrazepam-Fentanyl und -15,5 % bei Flunitrazepam-Pentazocin).

FENTANYL

Fentanyl ist ein Analgetikum mit sehr starker, rascher und flüchtiger Wirkung und mit atemdepressiven Effekten (HENSCHEL, 1966). Das von JANSSEN synthetisierte Narkosemittel ist durch die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bekannt geworden, welche 1959 auf dem X. Französischen Anästhesie-Kongress in Lyon von DE CASTRO u. MUNDELEER eingeführt wurde.

Pharmakologie

Fentanyl ist ein Piperidinderivat und liegt als aliphatisches, aromatisches tertiäres Amin vor (JANSSEN, 1966). Die chemische Bezeichnung ist: 1-(2-Phenyläthyl)-4-(N-propionyl)-anilinopiperidin.
Strukturformel:



Fentanyl
(R 4263)

Sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Verabreichung wird Fentanyl sehr schnell resorbiert. Die maximale Wirkung tritt nach i. v. Injektion fast sofort auf und dauert bei klinischen Dosen nur einige Minuten. Insgesamt hält die Wirkung 30 - 45 Min. an. Die Substanz verteilt sich im Organismus sehr rasch und wird in den Kernen des ZNS (Thalamus, subkortikale Zentren und RM) wirksam.
Die rasche Inaktivierung erfolgt wie bei allen tertiären Aminen mit Morphinwirkung vermutlich durch den Abbau zu Norfentanyl (JANSSEN, 1966). Dieser Vorgang der oxidativen Dealkylierung wird durch hauptsächlich in der Leber befindliche Oxidasen katalysiert. Durch den schnellen Abbau in unwirksame Spaltprodukte sind während einer längeren Operation mehrmalige Nachinjektionen ohne starke kumulative Effekte möglich, wobei die Dosierung nach Wirkung erfolgt (FREY u. Mitarb., 1972).

Klinische Gesichtspunkte

In der kombinierten Anwendung mit dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol zeigen sich stabile Herz- und Kreislaufverhältnisse und statt tiefer Bewußtlosigkeit ein für die NLA spezifischer Zustand psychischer Indifferenz und motorischer Ruhe, für dessen Bezeichnung DE CASTRO u. MUNDELEER den aus der französischen Psychiatrie stammenden Ausdruck "minéralisation" wählten.

Ein Nachteil der Fentanylwirkung besteht in der Gefahr einer Atemdepression. So beobachteten u. a. RITZOW (1973) und FREYE (1975) in ihren Untersuchungen an Patienten durch Fentanyl verursachte respiratorische Depressionen. Dies macht die Anwendung einer künstlichen Beatmung notwendig (HENSCHEL, 1972).

III. LIPIDSTOFFWECHSEL

Zu der chemisch heterogenen Stoffklasse der Lipide zählen die Fette und die fettartigen Verbindungen (Lipoide), denen lediglich der Besitz lipophiler Gruppen gemeinsam ist (PEZOLD, 1961; BUDDECKE, 1971). Die Lipide sind in organischen Lösungsmitteln (Äther, Chloroform, Benzol) gut, in Wasser nicht löslich (RAPOPORT, 1966; BUDDECKE, 1971). Außer den essentiellen Fettsäuren und den fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) können alle Lipide im menschlichen Organismus synthetisiert werden (SCHLIERF u. KAHLKE, 1976).

Regulation des Lipidstoffwechsels

Vor allem zwei Gewebe spielen bei der Verarbeitung der exogen zugeführten Fette und Lipoide und in der Regulation des endogenen Lipidstoffwechsels eine Hauptrolle, nämlich die Leber und das Fettgewebe. Die Serumfette werden durch den Funktionszustand von Leber, Fettgewebe, Herz- und Skelettmuskulatur, durch die exogenen Faktoren Ernährung und Energiebedarf sowie durch nervöse und hormonale Einflüsse verändert und reguliert (EGGSTEIN, 1967). Sie sind außerdem von Alter und Geschlecht abhängig (BUDDECKE, 1971; SCHLIERF u. KAHLKE, 1972).

Nahrungsaufnahme und Lipidspeicherung

Das Fettgewebe ist das Hauptspeicherorgan der Lipide, welche einerseits von Leber und Fettgewebe endogen synthetisiert werden, andererseits aus der Nahrung stammen. Die Fettsäuren der endogenen Triglyceride können aus der Neogenese von Kohlenhydraten, Protein und mittelkettigen Fettsäuren oder aus Chylomikronentriglycerid-Fettsäuren kommen (SCHLIERF u. KAHLKE, 1972; 1976).

Welchen Weg gehen die mit der Nahrung aufgenommenen Lipide im Organismus? Zunächst werden sie im Dünndarm durch die Gallensäuren emulgiert und durch die Darm- und Pankreaslipasen in Glycerin und Fettsäuren hydrolytisch gespalten. Die Spaltprodukte werden nach ihrer Resorption in der Darmwand wieder zu Triglyceriden verestert (KUCSKO, 1976). Der geringere Teil der mittel-

kettigen Triglyceride wird über die Blutbahn (Vena portae) zur Leber transportiert. Die langkettigen Triglyceride gelangen über die Chylusgefäße (Ductus thoracicus) als Chylomikronen zur Leber und zu den Fettdepots. Die Leber verwendet einen Teil der Triglyceride zur Phosphatid-Synthese sowie zur Verbrennung und verarbeitet den überwiegenden Teil zu Lipoproteiden, welche in die Blutbahn abgegeben und dem Fettgewebe zugeführt werden. Dort werden die Lipide in Form von Triglyceriden gespeichert (BLOOR, 1914; EGGSTEIN u. SCHETTLER, 1959; TESCHKE u. OEHMIG, 1971; SCHLIERF u. KAHLKE, 1972; KUCSKO, 1976). Für die Speicherung der Nahrungstriglyceride im Fettgewebe ist ein funktionierender Kohlenhydrat-Stoffwechsel (Glukose und Insulin) für die Bereitstellung von α-Glycerophosphat Voraussetzung, welches für die Wiederveresterung notwendig ist (SCHLIERF u. KAHLKE, 1976).

Lipolyse

Unter Lipolyse versteht man die enzymatische Spaltung der Triglyceride, bei der unveresterte Fettsäuren (UFS) und freies Glycerin entstehen.
Lipolyse und Wiederveresterung stehen unter physiologischen Bedingungen miteinander in einem dynamischen Gleichgewicht (BÖHLE u. Mitarb., 1966). Welche Vorgänge charakterisieren die Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichts, in welchem die drei Parameter die Hauptpfeiler darstellen?
Die UFS, die bei der ständig in der Fettgewebszelle ablaufenden Lipolyse entstehen, werden z. T. sofort zu Triglyceriden resynthetisiert, wobei sie mit dem aus dem Kohlenhydrat-Stoffwechsel (Glukoseabbau) stammenden Glycerophosphat verestert werden. Die restlichen UFS werden entweder total zu H_2O und CO_2 oder in der Leber partiell zu Ketonkörpern abgebaut; es kann ebenso ein Abbau zu Cholesterin und Phosphatiden erfolgen. Nicht metabolisierte Fettsäuren gelangen nach hepatischem Einbau in Lipoproteine über das Blut zum Fettgewebe zurück, wo sie wieder gespeichert werden (RUDOLPH u. Mitarb., 1972).
Bei akutem Energiebedarf - z. B. im Hunger oder bei Diabetes mellitus - greift der Körper v e r s t ä r k t auf seine Energiereserven, die im Fettgewebe gespeicherten Triglyceride, zurück (OLBERMANN u. GRÜNERT, 1976). Erst der Mangel an Kohlenhy-

draten leitet jene Mechanismen ein, die die Ökonomie des Körpers auf seine Fettreserven umstellen, um genügend Glukose für Gewebe wie das ZNS und das NNM zu reservieren. Die Regulation dieser Vorgänge setzt an der Fettzelle selbst an (BRECH u. GORDON, 1967). Durch die Auslösung einer Reihe von Regulationsmechanismen kommt es zu einer Verschiebung des dynamischen Gleichgewichtes, nämlich zu einer Steigerung der Lipolyse, die sich in erhöhter Freisetzung von schnell metabolisierbaren UFS und freiem Glycerin ausdrückt. Die ersteren werden über die Blutbahn in die fettsäureverwertenden Gewebe und Organe (Muskulatur, Herz und Leber) verteilt (SCHLIERF u. KAHLKE, 1976).
Das Ausmaß der Lipolyse kann durch die Bestimmung des freien Glycerins sowie der UFS erfaßt werden. Während die UFS am Ort der Lipolyse sofort wieder zu Triglyceriden resynthetisiert werden können, ist eine Wiederveresterung des freien Glycerins im Fettgewebe nicht möglich; denn dort fehlt die zur Phosphorylierung nötige, jedoch nur in der Leber anzutreffende Glycerokinase. Unter bestimmten Bedingungen, wie bei einer gesteigerten Durchblutung der UFS-Aufnahmeorgane, kann eine gesteigerte Lipolyse durch erhöhte UFS-Aufnahme in die Gewebe verschleiert werden. Glycerin dagegen verläßt das Blut hauptsächlich in der Leber, so daß unter den genannten Bedingungen der Glycerinspiegel das Ausmaß der Lipolyse genauer und zuverlässiger reflektiert (HAVEL, 1965; 1968; RUDOLPH u. Mitarb., 1972; SCHLIERF u. KAHLKE, 1976). EGGSTEIN verwies 1967 auf VAUGHAN und STEINBERG, die bei In-vitro-Versuchen das freie Glycerin als Index für die Lipolyse wählten. Auch die Triglyceride müssen nach EGGSTEIN als exzessiv stoffwechseldynamische Blutlipidfraktion gewertet werden. Der quantitative Nachweis der UFS ist einfacher durchzuführen, und die UFS ändern sich prozentual um 100 % und mehr. Dagegen sind bei den Triglyceriden meistens nur Schwankungen um maximal 10 - 20 % üblich.

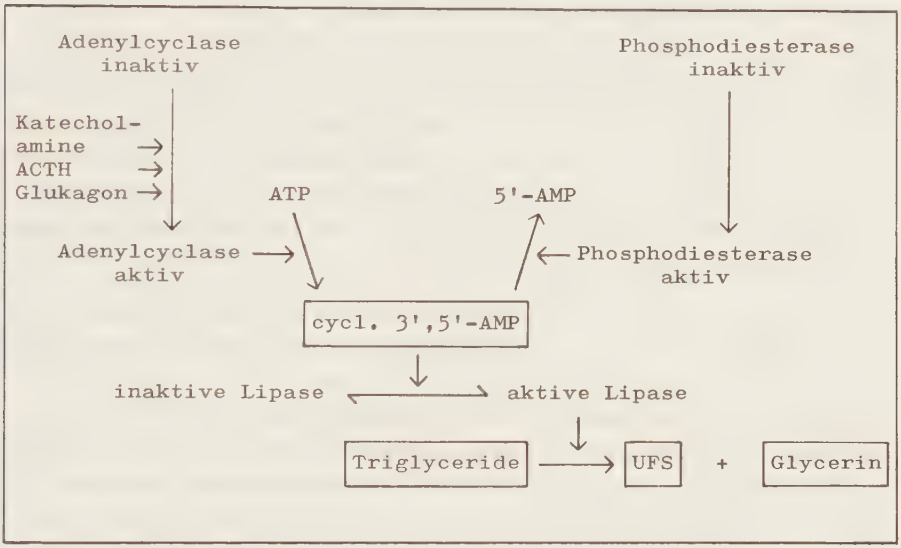
Zu den die Serumfette mobilisierenden Faktoren sind Hunger, Kälte, Trauma, Infektion und Schock zu zählen, die sämtlich einen Kalorienmangel hervorrufen und sich unter dem Begriff "Streß" zusammenfassen lassen (MENG, 1972). Der Vorgang der Lipolyse zum Zwecke der Energiebereitstellung (ATP für oxidative Prozesse, z. B. erhöhte Muskeltätigkeit (HAVEL, 1968)), wird neuro-hormonal gesteuert. Die von MENG definierten Streßfaktoren führen

zur Stimulation des sympathischen Nervensystems, zur Sekretion von Katecholaminen (Adrenalin und Noradrenalin) und einiger Hypophysenhormone, die die hormonsensitive Lipase im Fettgewebe aktivieren und so die Spaltung der Depot-Triglyceride in UFS und freies Glycerin stimulieren. Adrenalin und Noradrenalin sind laut TEPPERMAN (1972) die wichtigsten physiologischen Signale zur sofortigen Bereitstellung von Kalorien in Form der UFS. Bei Schreck, Furcht und emotioneller Spannung kommt es im Organismus zu der gleichen sympathikoadrenomedullären Ausschüttung wie bei einer Verletzung oder bei einem Schmerzreiz überhaupt (TEPPERMAN, 1972).
Die Mobilisation der Triglyceride in Form der UFS wird als Schutzmechanismus betrachtet. Es handelt sich um einen physiologischen Vorgang zur Energiebereitstellung und deren Verteilung in Organe und Gewebe, wo laufend Brennstoffe gebraucht werden (MENG, 1972; JOHNSTON, 1973). Die Energieversorgung des Organismus wird durch den Abbau der lipolytisch freigesetzten Fettsäuren in Leber, Muskulatur und anderen Organen aufrechterhalten.

Auch TSH, Wachstumshormon (HGH), Glukagon, adrenocorticale Steroide und einige andere Substanzen wie z. B. die Purinderivate Coffein und Theophyllin stimulieren die Fettmobilisation.

Bei der Regulation des Fettstoffwechsels innerhalb der Fettzelle nimmt das cyclische 3',5'-AMP eine Schlüsselposition ein.

Das folgende Schaubild verdeutlicht die Regulation der hormonsensitiven Lipase (modifiziert nach HAVEL, 1968):



Die aktive Lipolyse hängt von der kontinuierlichen Synthese von 3',5'-AMP ab, welches unter der Kontrolle des Adenylcyclasesystems steht.

M e c h a n i s m u s: Die Katecholamine gelangen über das Blut in das Fettgewebe bzw. Noradrenalin wird im Fettgewebe an den sympathischen Nervenendigungen freigesetzt, wie ROSELL 1966 in Tierversuchen bestätigte. Adrenalin und Noradrenalin aktivieren die Adenylcyclase, welche die Bildung von 3',5'-AMP aus ATP katalysiert. Das cyclo-AMP aktiviert die hormonsensitive Lipase in den Fettzellen, unter deren hydrolysierender Wirkung aus den Triglyceriden UFS und Glycerin gebildet werden (HAVEL, 1968; MENG, 1972). Außerdem steigert das cyclische AMP die Glykogenolyse in Muskulatur und Fettgewebe (EGGSTEIN, 1972). 3',5'-AMP selbst wird schnell wieder durch eine aktive Phosphodiesterase unter Bildung von 5'-AMP abgebaut. Die Synthetisierung der aktiven Lipase wird durch die Wirkung von HGH zusammen mit Glukokortikoiden erhöht.

Wechselbeziehungen zwischen Lipid- und KH-Stoffwechsel

Der Lipidstoffwechsel steht in engen biochemischen Wechselbeziehungen mit dem Kohlenhydratstoffwechsel.

Die zentrale Stellung bei der Regulation beider nimmt das Insulin ein. BRECH u. Mitarb. (1967) schreiben in ihrer Übersichtsarbeit über die physiologische und biochemische Rolle des Fettgewebes, daß das Insulin, das "Hormon der Lipogenese par excellence", sowohl den Vorgang der Speicherung als auch der Mobilisierung von Fett kontrolliert und sie eng mit dem Stoffwechsel der Kohlenhydrate verknüpft.

Insulin hemmt die Adenylcyclase und aktiviert die Phosphodiesterase (EGGSTEIN, 1972), wodurch die Konzentration des cyclischen 3',5'-AMP gesenkt wird. Insulin wirkt somit den fettmobilisierenden Katecholaminen und ACTH entgegen. Dies wurde u. a. von GORDON u. Mitarb. (1956; 1957) gefunden, die nach Gabe von Glukose und Insulin in Blutuntersuchungen am Menschen jeweils einen starken Abfall der UFS-Konzentration beobachteten. Unter der Einwirkung von Insulin wird - wie nach Kohlenhydratzufuhr - vermehrt α-Glycerophosphat zur Wiederveresterung neuer Fettsäuren in Triglyceride bereitgestellt (SCHLIERF u. KAHLKE, 1972).

Durch die verschiedenen Regulationsmechanismen wird der Blutglukosespiegel auf ca. 70 - 80 mg/100 ml eingestellt. Eine hormonunabhängige Kontrolle dieses Wertes stellt der von RANDLE u. Mitarb. 1963 postulierte "Glukose-Fettsäure-Zyklus" dar; Regler sind die UFS und die Glukose des Blutes. Dieser Theorie zufolge hemmt ein Fettsäure-Anstieg die Glukoseaufnahme in die Zelle und wirkt auf die Glykolyse und die Phosphorylierung der sich in der Zelle befindenden Glukose in der gleichen Richtung. Dies führt zu einem Blutzuckeranstieg, dem wiederum eine verstärkte Insulinsekretion folgt. Insulin bewirkt schließlich eine Erhöhung der Glukoseaufnahme in die Fettzelle und damit eine Hemmung der Lipolyse durch Wiederveresterung der UFS (COOPERMAN, 1970). Durch laufende Rückkoppelungen wird der Zyklus ständig wiederholt.

Triglyceride, Cholesterin, Phosphatide, veresterte Fettsäuren und ihre diagnostische Bedeutung

Während die Triglyceride und die UFS für den Energiestoffwechsel wichtige Substanzen sind, haben die Cholesterinfraktionen und die von uns untersuchten Phosphatide für den Baustoffwechsel Bedeutung.

Diese Lipidstoffwechselparameter werden zusammenfassend als Gesamtlipide bezeichnet, deren Bestimmung lediglich als Suchtest bei Fettstoffwechselstörungen verwendet werden kann. Genauere diagnostische Aufschlüsse geben die Bestimmungen der Triglyceride, des Cholesterins und der Phosphatide.

Bei der Erfassung der Hyperlipidämien spielen vor allem die Triglycerid- und die Cholesterinbestimmungen eine Rolle (RUDOLPH u. Mitarb., 1972; SCHLIERF u. KAHLKE, 1976). Erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte stellen Resikofaktoren der Arteriosklerose und des Herzinfarktes dar und sind oft mit einer diabetischen Stoffwechselstörung kombiniert. Zur Herabsetzung des Arteriosklerose risikofaktors Hyperlipidämie ist eine Diättherapie angezeigt, deren Erfolg durch Triglycerid- und Cholesterinbestimmungen beurteilt werden kann.

Die Bewertung aller quantitativen Abweichungen vom normalen Lipidstatus wird durch die Bestimmung der Phosphatide vervollständigt. So ist der Phosphatidgehalt des Serums z. B. bei den Leberkrankheiten Verschlußikterus und biliäre Leberzirrhose stark erhöht.

Die Phosphatidfraktion des Plasmas macht etwa ein Drittel des Gesamtlipidgehaltes aus. Die Phosphatide sind phosphorhaltige Lipoide und setzen sich folgendermaßen zusammen (WAGENER u. Mitarb., 1964):

Lecithin	66 ± 9 %
Sphingomyelin	22 ± 5 %
Lysolecithin	9 ± 7 %
Cephalin	3 ± 1 %.

Sie werden zum überwiegenden Teil im Körper selbst synthetisiert und sind in allen Körperzellen - insbesondere im Gehirn - nachweisbar.

Wie das Cholesterin haben die Phosphatide strukturelle Bedeutung als Bestandteil von Zellmembranen. Sie befinden sich an allen Grenzflächen und Membranen der Zelle und verhalten sich dort wie biologische Netzmittel entsprechend ihrer Eigenschaft als Lösungsvermittler für hydrophobe Stoffe. RAPOPORT (1966) erwähnt, daß es Hinweise darauf gibt, daß Phosphatide nicht nur für die Halterung, sondern auch für die Aktivierung membrangebundener Enzyme eine wichtige Rolle spielen.

Die im Plasma nachweisbaren Phosphatide stammen ausschließlich aus der Leber (KUCSKO, 1976), die sie als Bestandteil der ebenfalls hepatisch gebildeten Lipoproteide an das Blut abgibt. Aufgrund ihrer Eigenschaften sind die Phosphatide wesentlich an der Stabilisierung der Plasmalipoproteide beteiligt. In den Lipoproteiden sind mit Ausnahme der albumintransportierten UFS alle Plasmalipide gebunden. Den höchsten Phosphatidgehalt weisen die α- und die ß-Lipoproteide mit 27 % bzw. 25 % auf; die Präß-Lipoproteide und die Chylomikronen sind relativ phosphatidarm (6 - 15 % bzw. 4 %).

Über den diagnostischen Wert der Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum läßt sich folgendes sagen: Sie erfaßt eine Hyperlipämie (Erhöhung des Serum-Triglyceridspiegels) und erlaubt - im Zusammenhang mit der Bestimmung des Gesamtcholesterins und der ß-Lipoproteide - eine Abgrenzung gegenüber der Hypercholesterinämie. Bei der Hyperlipidämie sind die Triglyceride stark, das Cholesterin mäßig erhöht, die Chylomikronen oder ß-Lipoproteide erniedrigt.

Im Leberpunktat ermöglicht die Bestimmung der veresterten Fettsäuren eine quantitative Aussage über den Grad einer Leberverfettung, welche ausschließlich durch die Erhöhung der Triglyceride charakterisiert ist, während die in diesem Test miterfaßten Cholesterinester und Phosphatide fast konstant bleiben.

Anorganisches Phosphat

Das anorganische Phosphat hat als Bestandteil wichtiger energiereicher Verbindungen und der Phospholipide, als Aktivator von enzymatischen Prozessen, bei der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Gleichgewichtes und bei Verkalkungs- und Verknöcherungsprozessen große Bedeutung. Mit der Bestimmung des Serumphosphatspiegels wird nur ein geringer Prozentsatz des gesamten Bestandes im Körper erfaßt: 70 - 80 % des gesamten Phosphats (etwa 600 g) befinden sich in den Zähnen und Knochen, nur etwa 1 % in der extrazellulären Flüssigkeit. Phosphat und Calzium kommen meistens zusammen vor und werden auch gemeinsam reguliert (SANDSTEDT, 1970; KUCSKO, 1972; STROHMEYER, 1976; KUHN, 1977).

2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)

Der Diphosphatester 2,3-DPG wird als Coenzym in einem Reaktionsschritt der Glykolyse benötigt. 2,3-DPG katalysiert einen Phosphatgruppenaustausch innerhalb eines Moleküls. Hierbei wird 3-Phosphoglycerat, ein Zwischenprodukt der Glykolyse, in 2-Phosphoglycerat umgelagert und zwar unter der Wirkung der Phosphoglyceratmutase.

Das 2,3-DPG wiederum wird durch eine besondere Mutase aus dem 1,3-DPG gebildet, einem weiteren Zwischenprodukt der Glykolyse, welches einen Schritt vor dem 3-Phosphoglycerat entsteht (RAPOPORT, 1966; FÖRSTER u. MEHNERT, 1976).

Das 2,3-DPG ist Bestandteil des sogenannten Phosphoglyceratzyklus, der sich selbst reguliert. Es kann als Phosphat- und Energiereserve angesehen werden, da es durch die 2,3-Phosphoglyceratase zu 3-Phosphoglycerat abgebaut werden kann, und dieses kann zur zusätzlichen ATP-Bildung in der Pyruvatkinase-Reaktion dienen.

Neben sämtlichen Enzymen der Glykolyse enthalten die Erythrocyten der meisten Säugetiere große Mengen von 2,3-DPG. Beim Menschen macht das 2,3-DPG die Hälfte der wasserlöslichen (säurelöslichen) Phosphatester aus. Im Plasma ist die Konzentration im allgemeinen niedrig.

Die physiologische Rolle des 2,3-DPG scheint auch in der Regulation der O_2-Affinität von Hämoglobin im menschlichen Erythrocyten zu liegen. 1967 berichteten BENESCH u. BENESCH und CHANUTIN u. CURNISH unabhängig voneinander, daß die Sauerstoffaffinität verdünnter Lösungen menschlichen Hämoglobins durch die Zugabe von 2,3-DPG verändert werden könne. In weiteren Arbeiten teilten BENESCH u. Mitarb. mit, daß in den Erythrocyten des Menschen das 2,3-DPG in annähernd äquimolarem Verhältnis an Hämoglobin gebunden ist, und da Hämoglobin eine größere Affinität zu 2,3-DPG als zu O_2 hat, hat ein erniedrigter 2,3-DPG-Spiegel eine erhöhte O_2-Affinität zur Folge. Es scheint, daß der Körper die O_2-Versorgung mittels Hämoglobin zur Deckung des Gewebebedarfs durch 2,3-DPG reguliert.

Unter bestimmten Bedingungen, bei denen eine Hypoxie als charakteristisches Merkmal auftritt - etwa chronische Lungenerkrankungen oder Herzinsuffizienz - , ist der 2,3-DPG-Spiegel erhöht, dadurch kann der Hämoglobin-Sauerstoff den Geweben rascher zugeführt werden (EATON u. Mitarb., 1970).

Cholinesterase

Enzyme sind wesentliche, unersetzliche Bestandteile der lebendigen Substanz. Ohne sie sind die Oxidationen sowie die meisten übrigen Stoffwechselvorgänge nicht möglich (HAUSS u. Mitarb., 1957 a).

Cholinesterasen kommen in fast allen tierischen und menschlichen Organen und Geweben vor. Das Sekretionsenzym Cholinesterase zählt zu den Hydrolasen, wird wahrscheinlich in der Leber synthetisiert und von dieser zusammen mit einem Inhibitorprotein ins Plasma abgegeben und erst am Erfolgsorgan aktiv (PILZ, 1974). Die Cholinesterasen spalten die Ester organischer Säuren wie Acetylcholin, Benzoylcholin, Acetylsalicylat, Procain und Succinylcholin. Nach PILZ (1967) werden bisher 13 Isoenzyme unterschieden: 2 spezifische Acetylcholinesterasen und 11 unspezifische Enzyme. Für die zusammenfassende Bezeichnung dieser 11 unspezifischen Cholinesterasen (CHE) wird der Begriff "Pseudocholinesterase" (auch Butyryl-CHE) verwandt. Bei der Unterteilung der CHE in verschiedene Ferment-Typen wurde eine gewisse unter-

schiedliche Substratspezifität und Fermentkinetik angenommen, wobei es sich jedoch stets um das gleiche Enzym handelt, dessen Aktivität lediglich mit verschiedenen Substraten bestimmt wurde (KUNTZ, 1964; RICHTERICH, 1970). Zur Bestimmung der CHE-Aktivität können verschiedene Substrate, z. B. Butyrylthiocholin oder das von uns gewählte Acetylthiocholin, verwendet werden, wobei die klinische Aussage beider gemessener CHE-Aktivitäten gleichwertig ist. Die gemessenen Werte liegen bei der Bestimmung mit Butyrylthiocholin lediglich höher.

KUNTZ (1964) konnte im Rahmen von Untersuchungen bei 43 gesunden Personen weder tageszeitliche Schwankungen noch geschlechtsbedingte Unterschiede der Serumcholinesterase-Aktivität feststellen. Die Enzymaktivität ist bei Gesunden mit normaler Stoffwechsellage vom 3. Lebensmonat an sehr konstant. Da zwischen gesunden Personen sehr unterschiedliche Werte auftreten, ist der Normalbereich relativ groß, wodurch die klinische Bedeutung der Serumcholinesterase-Bestimmung eingeschränkt wird.

Cholinesterasen spielen vermutlich bei der Entgiftung bestimmter Pharmaka wie Procain, Succinylcholin und Acetylsalicylsäure eine Rolle. Die an der Endplatte nachweisbare Acetylcholinesterase hat die wichtige Aufgabe, den Überträgerstoff Acetylcholin an der neuro-muskulären Synapse zu inaktivieren.

Die Bestimmung der CHE-Aktivität im Serum wird vor allem bei der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen vorgenommen. Ihre Bestimmung läßt die Beurteilung der Syntheseleistung und Funktionsfähigkeit der Leber zu (WEBER, 1966). Bei Leberschädigungen - etwa bei akuten oder chronischen Hepatitiden - sinkt die Enzymaktivität ab (SCHMID, 1976). Die seltenere Hypercholinesterasämie wird bei Kranken mit Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipämie sowie bei Nephrose und Proteinurie beobachtet. Bei den letzteren wird in der Leber die CHE parallel mit den Albuminen verstärkt gebildet, kann jedoch infolge ihres größeren Molekulargewichts nicht wie das Eiweiß durch die Nieren ausgeschieden werden, so daß sich ihre Serumkonzentration erhöht (KUNTZ, 1964; RICHTERICH, 1970; WEBER, 1966).

Acetyl- und Pseudocholinesterasen werden durch verschiedene Inhibitoren in ihrer Aktivität vermindert bzw. inaktiviert: Physo-

stigmin (KATO u. Mitarb., 1970), Neostigmin (STOELTING, 1976), Alkylphosphate (irreversible Hemmung), Ergotamin, Barbiturate, Chinin, Phenothiazine, Narkotika, Anästhetika, Histamin, Kalium, Sulfonamide, Gallensäuren, Vitamin B_1 u. a. (KUNTZ, 1964).

Für den Anästhesisten hat die präoperative Bestimmung der SCHE insofern Bedeutung, als hierdurch u. U. verlängerte Apnoen vermieden werden können. Verlängerte Apnoen treten nämlich nach Gabe von Succinylbischolin bei genbedingter Aktivitätsminderung und bei Aktivitätsherabsetzung der normalen Form der SCHE infolge von Leberkrankheiten mit ausgedehnter Parenchyminsuffizienz auf (GÜRTNER u. Mitarb., 1963).

Narkose, Operation und Lipidstoffwechsel

STREMMEL berichtete 1973 über streßinduzierte Stoffwechselveränderungen. Er untersuchte verschiedene Stoffwechselparameter bei 33 gesunden Personen beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 22 und 66 Jahren vor, während und nach intraabdominellen Operationen. Hierbei fand er infolge erhöhter Katecholaminausschüttung einen Anstieg der Blutglukose und der UFS sowie eine Hemmung der Insulinsekretion.

Nach JOHNSTON (1973) zieht eine Operation oder eine Verletzung jeglicher Art eine Reihe von Änderungen des Stoffwechsels und der Hormonsekretion nach sich. Der damit verbundene erhöhte Energiebedarf wird durch die gesteigerte Lipolyse gedeckt, und die Konzentration der UFS im Plasma steigt rasch an.

Eine quantitative Analyse von Fettsynthese und -mobilisierung wurde erstmals von DOLE (1956) und von GORDON u. CHERKES (1956; 1957) durch die Bestimmung der UFS in menschlichem Plasma durchgeführt. Sie beobachteten erhöhte UFS-Konzentrationen nach Fettverabreichung, während Nahrungskarenz und nach Adrenalin-Injektion. Nach Injektion von Insulin und Glukose waren die UFS jeweils erniedrigt. WADSTRÖM (1958; 1958/59) fand im Tierversuch bei Ratten, die einem standardisierten Trauma unterworfen wurden, und bei Patienten unter Operation ebenfalls eine Erhöhung der UFS. Er verwies darauf, daß ein operatives Trauma eine erhöhte Freisetzung von Adrenalin bewirkt und daß auf die Wirkung dieses Hormons der erhöhte UFS-Spiegel als Ausdruck

einer gesteigerten Lipidmobilisation aus den Fettdepots zurückzuführen sei.

Narkose und Operation stellen gemeinsam einen Streßfaktor dar, der auf den Organismus eine lipolytische Wirkung mit Auslösung aller möglichen Regulationsmechanismen ausübt. Intra- und postoperativ findet ein Eingriff in die Stoffwechselphysiologie des Organismus statt. Das enge Zusammenspiel von Ursachen und Wirkungen, von Reizfaktoren und Gegenregulationen erschwert den Versuch, die beobachteten Veränderungen in direkte und ausschließliche Beziehung mit dem Narkotikum selbst zu setzen. Die Rolle der Narkose im Hinblick auf Stoffwechseländerungen und auch -störungen läßt sich nicht eindeutig abgrenzen, da gerade das Operationstrauma selbst dysregulativ in die Homöostase des Organismus eingreift.

Bei unseren Untersuchungen war die Narkose stets an die Operation gekoppelt.

Das Verhalten des intra- und postoperativen Lipidstoffwechsels unter Flunitrazepam-Ketamin bzw. Flunitrazepam-Fentanyl und Operation wurde von anderen Autoren noch nicht untersucht. Wir werden deshalb im Kapitel VI (Diskussion) die eigenen Ergebnisse mit solchen Literaturangaben vergleichen, die unter Anwendung anderer Narkosemethoden zustande kamen.

III. MATERIAL UND METHODIK

1. Patientengut

Die Untersuchungen wurden bei 45 Patienten beiderlei Geschlechts (27 Männer und 18 Frauen) durchgeführt, die sich kieferchirurgischen Eingriffen unterschiedlichen Charakters und Schweregrades unterziehen mußten. Es handelte sich um stoffwechselgesunde Personen im Alter von 12 bis 72 Jahren.

2. Angewandte Narkosemethoden

Die Patienten waren bei Narkoseeinleitung nüchtern. Die Prämedikation erfolgte nach einem durchweg einheitlichen Modus. Am Vorabend der Operation nahmen die Patienten als Durchschlafmittel 10 mg Valium zu sich. Eine halbe bis eine Stunde vor dem Eingriff wurden sie mit 0,5 mg Atropin und gegebenenfalls mit 1,5 - 2 ml Thalamonal (1 ml Thalamonal = 2,5 mg Droperidol + 0,05 mg Fentanyl) prämediziert.

Bei 30 Patienten wurde die intravenöse Kombinationsnarkose Flunitrazepam-Ketamin und bei 15 Patienten Flunitrazepam-Fentanyl angewandt. Zur Narkoseeinleitung wurden zwischen 0,6 und 2 ml Flunitrazepam, zwischen 30 und 100 mg Ketamin (Standarddosis : 50 mg) und zwischen 0,05 und 0,25 mg Fentanyl intravenös injiziert. Die Dosen wurden nach Wirkung verabreicht. Als Muskelrelaxans für die schonende endotracheale Intubation wurden 100 ml Succinylcholin intravenös gegeben. Ferner wurde zur Relaxation während der Narkose Alloferin (oder Pancuronium) nach Bedarf fraktioniert gegeben.

Durch kontrollierte Beatmung mit einem N_2O/O_2-Gemisch im Verhältnis 3 l : 1,5 l / min wurde eine oberflächliche Bewußtlosigkeit aufrechterhalten. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte durch Nachinjektionen von Ketamin bzw. Fentanyl bei Anzeichen nachlassender Analgesie.

Alle Patienten mit einer Ausnahme erhielten intraoperativ Infusionen ohne Glukosezusatz (Tutofusin^R).

Die mittlere Operationsdauer betrug etwa 120 min.

3. Untersuchungsmaterial

Bei allen Patienten wurden vier Blutproben entnommen:

I	präoperative	Blutprobe:	vor Narkoseeinleitung
II	intraoperative	"	30 min nach Narkoseeinleitung
III	postoperative	"	nach Narkoseausleitung
IV	24 Std.-	"	24 Std. nach Narkoseausleitung.

Die Blutentnahmen erfolgten mittels Einmalspritzen aus der ungestauten Unterarmvene. Pro Entnahme benötigten wir 10 ml Blut, welches in Zentrifugengläschen kaltgestellt wurde. Zusätzlich wurde bei jeder Entnahme für die 2,3-DPG-Bestimmung 1 ml Blut in 3 ml 8prozentige Trichloressigsäure gegeben (Eiweißfällung) und eisgekühlt.

Die Blutproben wurden zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Die Bestimmung der Cholinesterase erfolgte am selben Tag. Das restliche Serum wurde in der Tiefkühltruhe bei - 24 Grad C aufbewahrt und innerhalb der folgenden 2 Monate verarbeitet.

Das für die Untersuchung des 2,3-DPG bestimmte enteiweißte Blut wurde in der Kühlzentrifuge bei 3000 rpm zentrifugiert.

4. Bestimmungsmethoden

Folgende Parameter wurden bei 30 Patienten, die sich einem kieferchirurgischen Eingriff unterziehen mußten, unter Flunitrazepam-Ketamin und bei 15 Patienten unter Flunitrazepam-Fentanyl untersucht:

das freie Glycerin
die Triglyceride
die veresterten Fettsäuren
die Phosphatide
das anorganische Phosphat
die Cholinesterase.

Ferner wurde bei 16 Patienten unter Flunitrazepam-Ketamin und bei 14 Patienten unter Flunitrazepam-Fentanyl das 2,3-DPG bestimmt.

Die Bestimmung des freien Glycerins, der Triglyceride, der Phosphatide, des anorganischen Phosphats und der Cholinesterase erfolgte mit Hilfe von Biochemica-Test-Combinationen der Firma Boehringer GmbH. Die veresterten Fettsäuren wurden mit Testpakkungen der "Chemischen Fabrik Dr. Heinz Haury, München" und das 2,3-DPG mit Testpackungen der Firma Sigma, St. Louis, Missouri, bestimmt.

Bei der Bestimmung jeder Probenserie liefen 2 oder 3 Testserumproben, die eine bekannte Menge der Analysensubstanz beinhalteten, zur Qualitätskontrolle mit. Die Testwerte wurden anhand einer Kontrollkarte als brauchbar gewertet, wenn sie noch innerhalb des 2-Sigma-Bereiches über oder unter dem empirischen Sollwert lagen (SACHS, 1972). Die Serie wurde neu angesetzt, wenn die Werte weiter streuten.

Bei Vorliegen einer Normalverteilung liegen innerhalb des Bereiches $m \pm 2\sigma$, d. h. zwischen Mittelwert (m) $+2\sigma$ und $m-2\sigma$ (σ = Streuung), 95,5 % aller Beobachtungswerte; gut 68 % aller Werte liegen zwischen $m \pm \sigma$. Werte außerhalb 2σ sind mit großer Wahrscheinlichkeit keine Normalwerte. In der Klinik gilt bei Normalverteilungen $m \pm 2\sigma$ als Grenze des Normalbereichs (ZÖLLNER, 1959).

Beschreibung der Analyseverfahren

A. Triglyceride und freies Glycerin

Die Methode lehnt sich an die Angaben von SCHMIDT (1968) bzw. EGGSTEIN (1966 a; 1966 b) und KREUTZ (1962; 1966 b) an. Das Reaktionsprinzip basiert auf der enzymatischen Bestimmung der Triglyceride über ihren Glyceringehalt.

a) Bestimmung von GESAMTGLYCERIN

Zunächst wird mit äthanolischer KOH (Kalilauge) das Neutralfett hydrolysiert (= alkoholische Verseifung).

$$\text{Triglyceride} \xrightarrow{\text{äthanol. KOH}} \text{Glycerin + FS}$$

Hierbei wird Glycerin quantitativ freigesetzt und kann in einer dreistufigen enzymatischen Nachweisreaktion bestimmt werden (EGGSTEIN u. KREUTZ, 1966 a).

Reaktionsprinzip des enzymatischen Tests:

1. $\text{Glycerin} + \text{ATP} \xrightarrow[Mg^{++}]{GK} \text{Glycerin-1-phosphat} + \text{ADP}$

Das in der Verseifung freigesetzte Glycerin wird in der durch Glycerokinase katalysierten Reaktion durch ATP zu Glycerin-1-phoshat phosphoryliert.

2. $\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow[Mg^{++}]{PK} \text{ATP} + \text{Pyruvat}$

Unter Bildung von Pyruvat wird das entstandene ADP durch Phosphoenolpyruvat in einer Phosphorylasekinase-katalysierten Reaktion wieder in ATP übergeführt.

3. $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \xrightarrow{LDH} \text{Lactat} + NAD^+$

Mittels der Lactatdehydrogenase wird Pyruvat durch NADH zu Lactat hydriert, und NADH wird zu NAD oxidiert.
Summenreaktion:

$$\text{Glycerin} + \text{PEP} + \text{NADH} + H^+ \longrightarrow \text{Glycerin-1-phosphat} + \text{Lactat} + \text{NAD}$$

Die oxidierte NADH-Menge ist der umgesetzten Glycerinmenge äquivalent und kann über den Extinktionsabfall bei 366 nm direkt gemessen werden.

b) FREIES GLYCERIN

Für die Bestimmung des freien Glycerins wird das Serum ohne vorhergehende Verseifung direkt in den optischen Test eingesetzt. Die Berechnung erfolgt mittels Faktoren, die die Verdünnung der verschiedenen verwendeten Volumina berücksichtigen.

c) TRIGLYCERIDE (= Neutralfett)

Das Neutralfett wird rechnerisch über das "Glyceridglycerin" bestimmt. Es ergibt sich aus der Differenz Gesamtglycerin -

freies Glycerin (= "Glycerid-Glycerin"). Durch Multiplikation mit einem Faktor erhält man die Triglyceridmenge.

B. Phosphatide und anorganisches Phosphat

Die Phosphatide und das anorganische Phosphat wurden nach der bereits von KING (1932) beschriebenen und von ZILVERSMIT u. DAVIS (1950) modifizierten Methode ermittelt.

Das Serum wird zur Fällung der Phosphatide und des Serumproteins mit Trichloressigsäure versetzt (Enteiweißung) und zentrifugiert. Der klare Überstand dient zur Bestimmung des anorganischen Phosphats, der Niederschlag zur Bestimmung des Phosphatid-Phosphors, aus welchem der Phosphatgehalt berechnet wird.

Zur Oxidation der Phosphatide wird der Niederschlag mit 70prozentiger Perchlorsäure und 30prozentigem Wasserstoffperoxid versetzt und auf 180 - 200 Grad C erhitzt. Hierbei dient das starke Oxidationsmittel zur Zerstörung der organischen Bestandteile (KING, 1932). Das weitere Vorgehen ist mit der Bestimmung des anorganischen Phosphats identisch:

Für die Phosphatbestimmung werden nun Ammoniummolybdat und Ammoniumvanadat zugegeben, welche mit dem Phosphat im sauren Milieu einen gelbgefärbten Komplex bilden, dessen Farbintensität der Phosphat- bzw. Phosphatid-Phosphor-Konzentration proportional ist und bei 405 nm gemessen wird.

Die Serumkonzentration der Phosphatide wird aus dem Phosphatid-Phosphor durch Multiplikation mit dem Faktor 25 errechnet, denn der Phosphorgehalt der Phosphatide beträgt ca. 4 %.

C. Veresterte Fettsäuren

Zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren gingen wir nach der Methode von HOEFLMAYR u. FRIED (1963; 1965) bzw. GALETTI (1961) vor. Dabei werden mit Isopropylalkohol die Fettsäureester extrahiert. Bei Zugabe von Hydroxylamin zum Zentrifugat, welches die extrahierten veresterten Fettsäuren enthält, entstehen in alkalischem Milieu in quantitativer Reaktion die entsprechenden Hydroxamsäuren. Diese ergeben mit einer Eisen-(III)-chlorid-Lösung eine rotbraune Farbe. Die Extinktion der Lösung, gemessen

bei 546 nm gegen einen Leerwert, ergibt die Anzahl der Fettsäureester, die der Intensität der Farbe proportional sind. Ein Trioleinstandard bildet die Bezugsgrösse für die Zahl der Esterbindungen.

D. 2,3-DPG

Bis 1957 wurde das 2,3-DPG nach unspezifischen Methoden bestimmt, die sich an die Angaben von RAPOPORT und LUEBERING (1951) hielten. ROSE und LIEBOWITZ entwickelten 1970 eine Bestimmungsmethode, bei der 3-PGA durch gekoppelte Enzymreaktionen in Laktat verwandelt wird. Sie verwendeten die Enzyme Enolase, Pyruvatkinase und Laktatdehydrogenase.
Die von uns angewandte Methode ähnelt der fluorometrischen Methode von LOWRY u. Mitarb. (1964), die niedrige Konzentrationen von 2,3-DPG in Hirnextrakten bestimmten, doch wird die Reaktion nicht fluorometrisch, sondern spektrophotometrisch gemessen.
Der Test beinhaltet 3 enzymatische Reaktionen:

1. 2,3-DPG $\xrightarrow[\text{2-Phosphoglykolsäure}]{\text{2,3-DPG-Phosphatase}}$ 3-PGA + P

2,3-DPG wird zu 3-Phosphoglycerat und anorganischem Phosphor (P) hydrolysiert. Die Reaktion wird durch das Enzym 2,3-DPG-Phosphatase katalysiert und durch 2-Phosphoglykolsäure stimuliert.

2. 3-PGA + ATP $\xrightarrow{\text{PGK}}$ 1,3-DPG + ADP

3-PGA reagiert in Anwesenheit von Phosphoglyceratkinase mit ATP, wobei 1,3-DPG und ADP gebildet werden.

3. 1,3-DPG + ß-NADH $\xrightarrow{\text{GAPD}}$ G-3-P + ß-NAD

In der Endreaktion wird wie bei ROSE und LIEBOWITZ (1970) NADH zu NAD oxidiert: 1,3-DPG oxidiert ß-NADH mittels Glycerinaldehyd-3-phosphat-dehydrogenase zu ß-NAD und wird dabei zu Glycerinaldehyd-3-phosphat reduziert. Die Menge des oxidierten NADH ist der ursprünglichen 2,3-DPG-Konzentration proportional. Bei 340 nm wird der bei der Oxida-

tion von NADH zu NAD entstehende Extinktionsabfall gegen einen Leerwert photometrisch gemessen. Die 2,3-DPG-Menge wird durch Multiplikation der Differenz mit dem Faktor 7,7 berechnet, welche die aufgetretenen Volumenänderungen berücksichtigt.

E. Cholinesterase

Die Bestimmung der Cholinesterase erfolgte in Anlehnung an die Methoden von ELLMAN u. Mitarb. (1961) bzw. WEBER (1966). Beide Autoren beschreiben photometrische Methoden zur Bestimmung der Aktivität der Acetylcholinesterase von Gewebeextrakten, Zellsuspensionen, Blut etc. Diese Methoden arbeiten nach einem kinetischen Prinzip.

Colinesterasen katalysieren die hydrolytische Spaltung von Acetylcholin in Cholin und Essigsäure (KUNTZ, 1964). Das Substrat Acetylcholin wird sowohl durch die Pseudocholinesterase als auch durch die Acetylcholinesterase in Acetat und Thiocholin gespalten. Das Prinzip der Methode ist die Geschwindigkeitsmessung der Zunahme an Thiocholin, das durch die enzymatische Hydrolyse von Acetylthiocholin entsteht. Die Messung der Enzymaktivität wird ermöglicht durch die nachfolgende Reaktion des Thiocholin mit dem zugesetzten DTNB (Dithiobisnitrobenzoesäure), wobei sich das gelbe Anion der Thionitrobenzoesäure bildet. Die Farbintensität wird bei 405 nm photometrisch bestimmt. Reaktionsgleichungen (ELLMAN u. Mitarb., 1961):

Hydrolyse:

$$\text{Acetylthiocholin} \xrightarrow{\text{CHE}} \text{Thiocholin} + \text{Acetat}$$

Farbbildung:

$$\text{Thiocholin} + \text{DTNB} \longrightarrow \text{2-Nitro-5-merkapto-benzoat (gelbe Farbe)}$$

V. ERGEBNISSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG

Statistische Auswertung der Ergebnisse mittels des t - Tests für verbundene Stichproben nach Student[1]

Wir verglichen die Ergebnisse der einzelnen Parameter prä-, intra- und postoperativ und nach 24 Stunden miteinander. Dabei wollten wir feststellen, ob und in welchem Umfang Veränderungen auftraten.

Bei der Auswertung der Untersuchungsdaten diente der präoperative Wert (= Ausgangswert) mit 0 % als Bezugspunkt. Bei allen Parametern wurden die Änderungen intraoperativ, postoperativ und nach 24 Std. auf den Ausgangswert bezogen. Dies ergab die Differenzen prä - intra, prä - post und prä - 24 Std.

Die Prüfung auf Signifikanz der ermittelten durchschnittlichen Differenzen erfolgte mittels des t-Tests für verbundene Stichproben. Dem Test wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % zugrunde gelegt. Damit wurde die Signifikanzschranke mit $p = 0{,}05$ festgesetzt.

Der t-Test prüft den aus Paardifferenzen (z. B. Triglyceride: präoperative Mittelwerte minus intraoperative Mittelwerte) geschätzten Mittelwert $\bar{x}$ auf Null. Die Nullhypothese lautet: $\bar{x}=0$; die Alternativhypothese beim zweiseitigen Test lautet: $\bar{x}\neq 0$.

Für die Prüfung der Paardifferenzen wird der Quotient t aus dem Mittelwert $\bar{x}$ der n Paardifferenzen und der zugehörigen Standardabweichung mit n-1 Freiheitsgraden berechnet (SACHS, 1972).

---

1 Die statistischen Tests wurden unter der Leitung von Herrn G. Schubring im Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen durchgeführt.

1. Ergebnisse unter Flunitrazepam-Ketamin-Narkose

A. Gesamtes Patientengut

a) Freies Glycerin

Für das freie Glycerin ergab sich ein signifikanter intraoperativer Anstieg um 24 % (mit $p < 0,001$). Der postoperative Wert fiel bis knapp unter den Ausgangswert (-1,6 % bei $0,9 > p > 0,8$), der 24 Std.-Wert war leicht erhöht (+ 3,3 % bei $0,5 > p > 0,4$). Die Differenz intra - post war mit $p < 0,05$ signifikant. Die Mittelwerte lagen innerhalb der Normgrenzen (0,5 - 1,7 mg %).

b) Triglyceride

Gegenüber dem präoperativen Ausgangswert fielen die Triglyceride intraoperativ um 7,6 % ab ($0,20 > p > 0,10$). Postoperativ lagen sie um 3 % ($0,60 > p > 0,50$) und nach 24 Std. um 8,4 % ($0,30 > p > 0,20$) niedriger als der Ausgangswert. Alle drei Änderungen waren nicht signifikant. Keiner der Mittelwerte näherte sich der oberen oder unteren Normgrenze (74 - 172 mg %).

c) Gesamtglycerin

Das Gesamtglycerin fiel intraoperativ um 5 % ($0,4 > p > 0,3$), war postoperativ noch um 3 % ($0,6 > p > 0,5$) und nach 24 Std. um 7,3 % erniedrigt ($0,2 > p > 0,1$). Die Signifikanzgrenze wurde nicht erreicht.

d) Phosphatide

Die Phosphatide fielen intraoperativ um 9 % ($p < 0,01$) signifikant ab, darauf stiegen sie bis zum 24 Std.-Wert kontinuierlich wieder an. Postoperativ lag der Wert signifikant noch um 8,6 % ($p < 0,05$) und nach 24 Std. um 2 % ($0,6 > p > 0,5$) unter dem Ausgangswert. Die Mittelwerte bewegten sich an der oberen Normgrenze (Normalwerte: 150 - 250 mg %), wobei der Ausgangs- und der 24 Std.-Wert diese Grenze knapp überschritten.

e) Anorganisches Phosphat

Beim anorganischen Phosphat zeigte sich ein intraoperativer Abfall um 13,3 %, der mit $p < 0,001$ hochsignifikant war. Postoperativ war der Wert noch um 8,6 % ($p < 0,05$) signifikant erhöht, nach 24 Std. war er auf 2 % ($0,6 > p > 0,5$) unter den Ausgangswert abgefallen (nicht signifikant).

f) Veresterte Fettsäuren

Die veresterten Fettsäuren fielen stetig ab: der intraoperative Wert lag um 4 % ($p = 0,005$), der postoperative um 5 % ($p < 0,05$) und der 24 Std.-Wert um 9 % ($0,5 > p > 0,4$) niedriger als der Ausgangswert, wobei nur die letzte Änderung nicht signifikant war. Die Mittelwerte lagen normal (Normgrenze: bis 430 mg %).

g) 2,3-DPG

Gegenüber dem Ausgangswert zeigten sich beim 2,3-DPG intraoperativ (- 1,6 %) und postoperativ (+ 2,8 %) Schwankungen in beide Richtungen, während sich nach 24 Std. keine Änderung erkennen ließ. Die Änderungen prä - intra ($0,7 > p > 0,6$), prä - post ($0,5 > p > 0,4$) und prä - 24 Std. ($0,8 > p > 0,7$) waren nicht signifikant. Die Mittelwerte lagen mit 1,77 - 1,85 nMol/ml relativ niedrig (Normalwerte: 1,6 - 2,6 nMol/ml).

h) Cholinesterase

Intraoperativ fiel die Cholinesterase um 14 % ab, der postoperative Wert sank weiter und lag um 20,3 % unter dem Ausgangswert. Beide Änderungen waren mit $p < 0,001$ hochsignifikant. Nach 24 Std. war der Abfall vollständig kompensiert (+ 0,5 % bei $0,8 > p > 0,7$). Die Differenz post - 24 Std. war mit $p < 0,001$ ebenfalls hochsignifikant. Alle Mittelwerte lagen innerhalb der Normgrenzen (1900 - 3800 U/l (25 Grad C)). Der postoperative Mittelwert erreichte mit 1964 U/l knapp die untere Normgrenze.

B. Gruppenvergleiche

a) Gruppenvergleich: Alter

Aus dem gesamten Patientenstamm (n = 30) wurden 4 Altersgruppen gebildet:

Gruppe I	≤ 19 Jahre	(n = 5)
Gruppe II	20 - 39 Jahre	(n = 16)
Gruppe III	40 - 59 Jahre	(n = 6)
Gruppe IV	≥ 60 Jahre	(n = 3)

Bei allen untersuchten Parametern mit Ausnahme von anorg. Phosphat, Cholinesterase und 2,3-DPG lagen die präoperativen Mittelwerte der Gruppen III und IV höher als die der Gruppen I und II.

Während und nach der Operation verhielten sich die 4 Gruppen meist einheitlich und zeigten die Tendenzen der Gesamtgruppe. Doch waren beim Gesamtglycerin, freien Glycerin, bei den Triglyceriden und 2,3-DPG z. T. erhebliche Unterschiede, sowohl in Grad als auch in Richtung der Abweichungen zu erkennen. Markante Einzelabweichungen ergaben sich in Gruppe I, in der Phosphatide und anorganisches Phosphat keine Kompensation bzw. Rückgang des Abfalls postoperativ und nach 24 Std. zeigten und in der bei der Cholinesterase die Kompensation nach 24 Std. ebenfalls ausblieb. Die Aussagen konnten statistisch nicht gesichert werden, da die Signifikanzgrenze nicht erreicht wurde.

b) Gruppenvergleich: Geschlecht

Einteilung: Gruppe I männliche Patienten (n = 21)
Gruppe II weibliche " (n = 9)

Durchschnittsalter:	♂ 32 Jahre;	♀ 38 Jahre
Durchschnittsgewicht:	75 kg ;	66 kg
Durchschnittsgröße:	175 cm ;	161 cm

Die präoperativen Werte aller Parameter (Ausnahme: beim anorganischen Phosphat etwa Gleichheit) waren in Gruppe I deutlich höher als in Gruppe II.

Das Verhalten der Parameter in den beiden Gruppen während und nach der Operation stimmte weitgehend mit dem Verhalten der Gesamtgruppe überein. Ein signifikanter Unterschied der beiden Untergruppen ergab sich beim freien Glycerin: hier war der intraoperative Anstieg in Gruppe II doppelt so stark wie in Gruppe I ($p = 0{,}0456$; $n = 9$ bzw. $p = 0{,}0385$; $n = 21$).

Auffallende, aber nicht signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Glycerinbestimmungen: in Gruppe I fielen die Intra-, Post- und 24 Std.-Werte von Gesamtglycerin und den Triglyceriden, sowie der 24 Std.-Wert des freien Glycerins generell ab, während sie in Gruppe II in gleichem Maße anstiegen (keine Signifikanz).

c) Gruppenvergleich: Operationsdauer

Einteilung: Gruppe I < 2 Std. ($n = 15$)
Gruppe II ≥ 2 Std. ($n = 15$)

In ihrem Verhalten während und nach der Operation zeigten die beiden Gruppen keine signifikanten Abweichungen von dem Verhalten der Parameter in der nicht unterteilten Gesamtgruppe. Uneinheitlich verhielten sich die Glycerinbestimmungen und das 2,3-DPG.

2. Ergebnisse unter Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose

A. Gesamtes Patientengut

a) Freies Glycerin

Intraoperativ erfolgte ein starker Anstieg des freien Glycerins um 55,2 %, der mit $0{,}55 > p > 0{,}5$ knapp die Signifikanzgrenze überschritt. Danach fiel das freie Glycerin kontinuierlich ab. Die Konzentration lag postoperativ 16 % über und nach 24 Std. 13,6 % unter dem Ausgangswert. Diese Veränderungen erreichten eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $0{,}4 > p > 0{,}3$. Die intraoperative mittlere Konzentration überschritt mit 1,94 mg % die obere Normgrenze (0,5 - 1,7 mg %).

b) Triglyceride

Die Triglyceride waren intraoperativ (- 3,2 %) und postoperativ (- 0,9 %) geringfügig erniedrigt, der 24 Std.-Wert lag um 16 % über dem Ausgangswert. Die Signifikanzgrenze wurde mit $0,4 > p > 0,3$ bzw. $0,8 > p > 0,7$ bzw. $0,3 > p > 0,2$ nicht erreicht. Der präoperative Mittelwert lag mit 86 mg % oberhalb der unteren Normgrenze (74 - 172 mg %). Nach 24 Std. wurden im Schnitt 100 mg % erreicht.

c) Gesamtclycerin

Für das Gesamtglycerin ergab sich ein intraoperativer leichter Anstieg um 3,6 % ($0,3 > p > 0,2$), der postoperativ nahezu kompensiert war (+ 0,8 % bei $0,8 > p > 0,7$). Nach 24 Std. erfolgte wieder ein Anstieg auf 11,9 % über dem Ausgangswert ($0,4 > p > 0,3$). Die Veränderungen waren nicht signifikant.

d) Phosphatide

Die Phosphatide fielen intraoperativ um 5 % ($0,07 > p > 0,06$) und fielen postoperativ noch geringfügig weiter (- 5,8 %). Dieser Abfall war mit $p < 0,01$ signifikant. Nach 24 Std. war die Konzentration wieder auf - 3 % gestiegen ($0,4 > p > 0,3$, nicht signifikant). Alle Mittelwerte bewegten sich an der oberen Normgrenze (150 - 250 mg %); der Ausgangswert lag mit 292 mg % knapp darüber.

e) Anorganisches Phosphat

Das anorganische Phosphat zeigte einen hochsignifikanten intraoperativen Abfall ($p < 0,001$) um 16,5 % und einen ebenfalls signifikanten postoperativen Wiederanstieg auf - 9 % ($p < 0,02$). Der Mittelwert stieg weiter und lag nach 24 Std. 6,4 % unter dem Ausgangswert ($0,2 > p > 0,1$, nicht signifikant).

f) Veresterte Fettsäuren

Die veresterten Fettsäuren ließen lediglich geringe Schwankungen um den Ausgangswert erkennen: intraoperativer Abfall um 1,7 % ($0,45 > p > 0,4$), postoperative Kompensation (+ 0,1 % bei $1,0 > p > 0,9$), nach 24 Std. Anstieg um 2,4 % ($0,9 > p > 0,8$). Die Abweichungen waren nicht signifikant. Alle Mittelwerte lagen innerhalb der Norm (= bis 430 mg %).

g) 2,3-DPG

Das 2,3-DPG schwankte lediglich geringfügig um den Ausgangswert: intraoperativer Abfall um - 2,1 % ($0,6 > p > 0,5$), postoperativer Anstieg um 4,2 % ($0,5 > p > 0,4$), nach 24 Std. Abfall mit Kompensation auf - 0,7 % ($1,0 > p > 0,9$). Keine der Änderungen erreichte Signifikanzniveau. - Die Mittelwerte schwankten zwischen 1,39 und 1,48 nMol/l und lagen damit sämtlich unterhalb des Normbereiches (1,6 - 2,6 nMol/l).

h) Cholinesterase

Die Cholinesterase fiel intraoperativ auf 9 % und postoperativ weiter auf 33,8 % unter den Ausgangswert. Nach 24 Std. lag der Mittelwert noch 5,6 % unter dem präoperativen Wert. Die intraoperative Änderung erreichte mit $0,06 > p > 0,05$ fast Signifikanzniveau; die postoperative Änderung sowie die Änderung nach 24 Std. war mit $p < 0,001$ jeweils hochsignifikant. - Der postoperative Mittelwert lag mit 1680 U/l weit unterhalb der unteren Normgrenze (1900 - 3800 U/l).

B. Gruppenvergleiche

a) Gruppenvergleich: Alter

Der gesamte Patientenstamm (n = 15) wurde in 2 Altersgruppen unterteilt:

Gruppe I	$\leq$	39 Jahre (n = 8)
Gruppe II	$\geq$	40 Jahre (n = 7)

Bei allen untersuchten Parametern mit Ausnahme des anorganischen Phosphats lagen die präoperativen Mittelwerte der Gruppe II höher als die der Gruppe I. Beim freien Glycerin entsprachen sich die Ausgangswerte der beiden Gruppen.

Das im großen und ganzen untereinander einheitliche Verhalten in den beiden Altersgruppen stimmte mit den gefundenen Änderungen der Gesamtgruppe überein.

Abweichungen ergaben sich beim anorganischen Phosphat: hier war in Gruppe I der intraoperative Abfall (- 21,4 %) signifikant ($p < 0,001$) über zweimal so groß wie der in Gruppe II (- 9,6 % bei $p < 0,03$).

b) Gruppenvergleich: Geschlecht

Einteilung:	Gruppe I	männliche Patienten	(n = 6)
	Gruppe II	weibliche "	(n = 9)
Durchschnittsalter:	♂	41 Jahre;	♀ 38 Jahre
Durchschnittsgewicht:		76 kg ;	58 kg
Durchschnittsgröße:		173 cm ;	161 cm

Die präoperativen Werte der Männer (Gruppe I) waren im allgemeinen höher als die der Frauen (Gruppe II). Ausnahmen machten das anorganische Phosphat und das freie Glycerin.

Bei einigen Parametern ergab sich während und nach der Operation ein - z. T. sigifikant - nicht übereinstimmendes Verhalten der beiden Gruppen:

anorganisches Phosphat: der intraoperative Abfall war in Gruppe II über dreimal so groß wie in Gruppe I (- 22 % gegenüber - 6 %); mit $p < 0,001$ bzw. $p < 0,03$ sind beide Änderungen statistisch als gesichert zu betrachten.

freies Glycerin: der intraoperative Anstieg war in Gruppe I extrem groß (+ 138 %), jedoch nicht signifikant ($p < 0,055$), gegenüber + 22 % in Gruppe II (bei $0,5 > p > 0,4$).

2,3-DPG: die Werte stiegen in Gruppe I generell an, während sie in Gruppe II generell abfielen (nicht signifikant).

Cholinesterase: der postoperative Abfall der Gruppe II war mit $p < 0{,}001$ hochsignifikant stärker als bei Gruppe I mit $p < 0{,}02$ (- 39 % gegenüber - 27 %).

c) Gruppenvergleich: Operationsdauer

Einteilung:	Gruppe I	< 2 Std. (n = 7)
	Gruppe II	≥ 2 Std. (n = 8)

Während und nach der Operation zeigten die untersuchten Parameter der beiden Gruppen ein relativ einheitliches Verhalten mit kleinen Abweichungen.

Ein signifikanter Unterschied ergab sich beim anorganisches Phosphat: der postoperative Abfall war signifikant dreimal größer bei Gruppe II als bei Gruppe I (- 15,7 % gegenüber - 5 %).

3. Vergleich der Mittelwerte unter Flunitrazepam-Ketamin- und Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose

Abschließend wurde das Verhalten der Parameter unter der Flunitrazepam-Ketamin-Narkose mit dem Verhalten unter der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose verglichen. Der Vergleich ergab, daß die Mittelwerte der beiden Gesamtgruppen im großen und ganzen die gleichen Tendenzen aufwiesen.

Auffallend war, daß beim freien Glycerin der intraoperative Anstieg unter Flunitrazepam-Fentanyl deutlich größer war als unter Flunitrazepam-Ketamin (jeweils signifikant).

Bei der Cholinesterase war der postoperative Abfall unter Flunitrazepam-Fentanyl deutlich größer als unter Flunitrazepam-Ketamin (jeweils signifikant).

Untergruppen

Nun sollen noch zwei interessante Befunde erwähnt werden, die wir beim Ergebnisvergleich einzelner Untergruppen fanden. Einer Gegenüberstellung verschiedener Altersgruppen konnten wir entnehmen, daß in beiden Gesamtgruppen die präoperativen mittleren

Fettwerte der über 40jährigen Patienten höher als die der jüngeren Patienten lagen. Dieser Befund stimmt mit den Angaben der Literatur überein, wonach die Blutfette mit dem Alter ansteigen (SCHÖNBECK u. Mitarb., 1970). Die Autoren verwiesen auch auf die sogenannte BBC-Studie von S. HEYDEN (1967), der feststellte, daß die Triglyceridwerte der über 40jährigen höher liegen als die der 30- bis 39jährigen.

Ein Vergleich zwischen den männlichen und den weiblichen Patienten ergab, daß die präoperativen Lipidparameter der Männer - mit Ausnahme des anorganischen Phosphats - deutlich höher als die der Frauen ausfielen. Diese Ergebnisse bestätigen weitgehend die Befunde von SCHÖNBECK u. Mitarb. (1970), die bei Männern und Frauen die Normalwerte einiger Lipidparameter ermittelten und diese anhand von Literaturangaben eines normalen Lipidstatus diskutierten.

GRAPHISCHE DARSTELLUNGEN

Zeichenerklärung

Die folgenden Zeichnungen geben das Verhalten der einzelnen Parameter der beiden Gesamtgruppen wieder. Die Abszissenwerte I , II, III und IV entsprechen jeweils dem Präwert, Intrawert, Postwert und 24 Std.-Wert. Es handelt sich stets um die errechneten Mittelwerte. Sie wurden miteinander durch Geraden verbunden, wobei die Gerade zwischen III und IV unterbrochen verläuft, da diese Strecke auf der Abszisse stark gerafft wurde.

Der Präwert (I) wurde als Bezugspunkt gewählt und gleich 0 % gesetzt (Ordinatenpunkt 0). So lassen sich die bei II, III und IV aufgetretenen Veränderungen anschaulich in Beziehung zum Ausgangswert setzen.

Die zugehörigen Standardabweichungen wurden von jedem Mittelwert ausgehend nach oben und unten abgetragen.

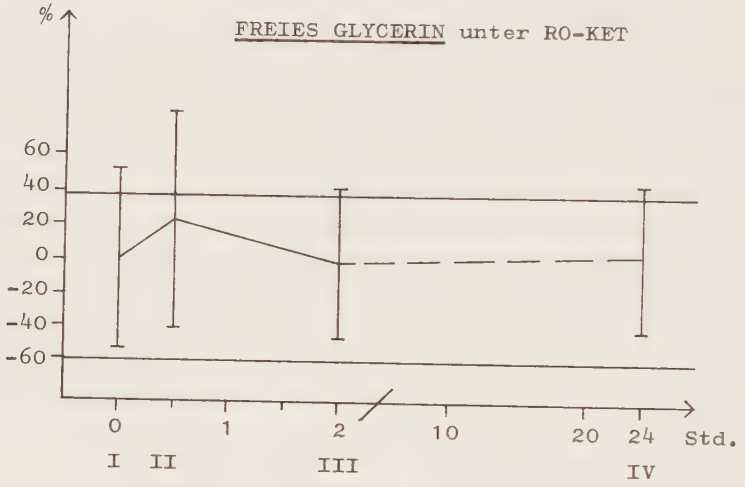
In den graphischen Darstellungen wurden außerdem die Normbereiche durch horizontale Geraden gekennzeichnet.

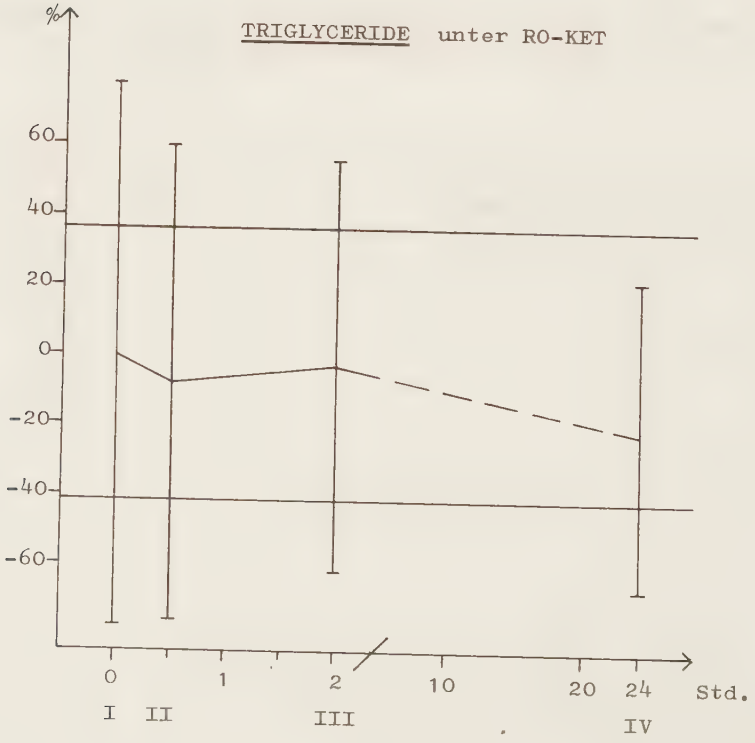
Überschriftenabkürzungen

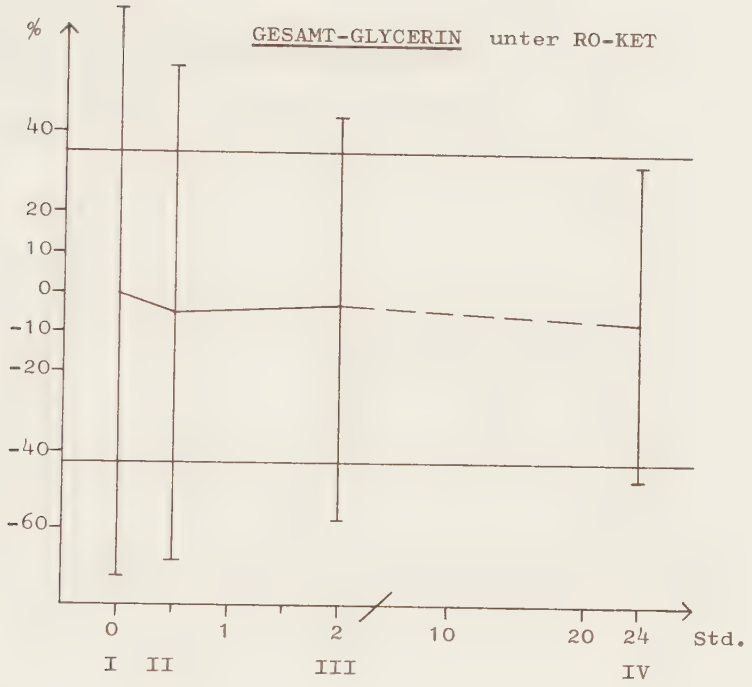
RO = Rohypnol^{R} (Flunitrazepam)

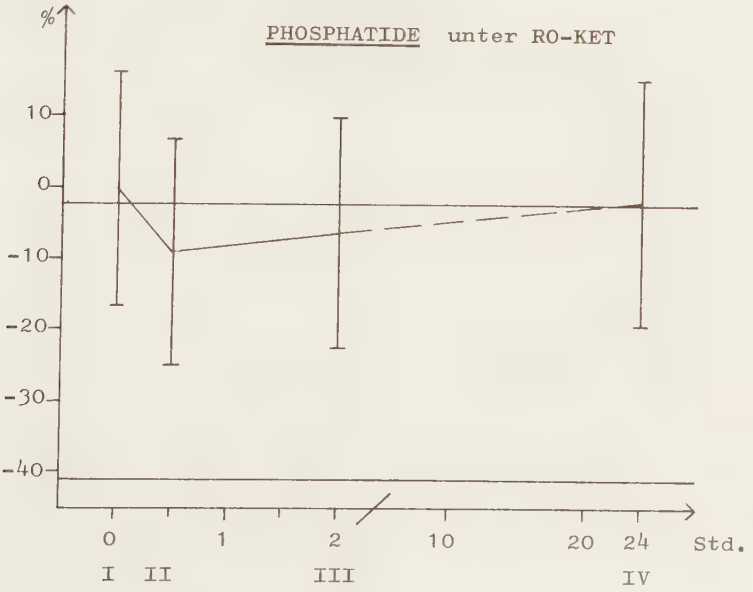
KET = Ketamin

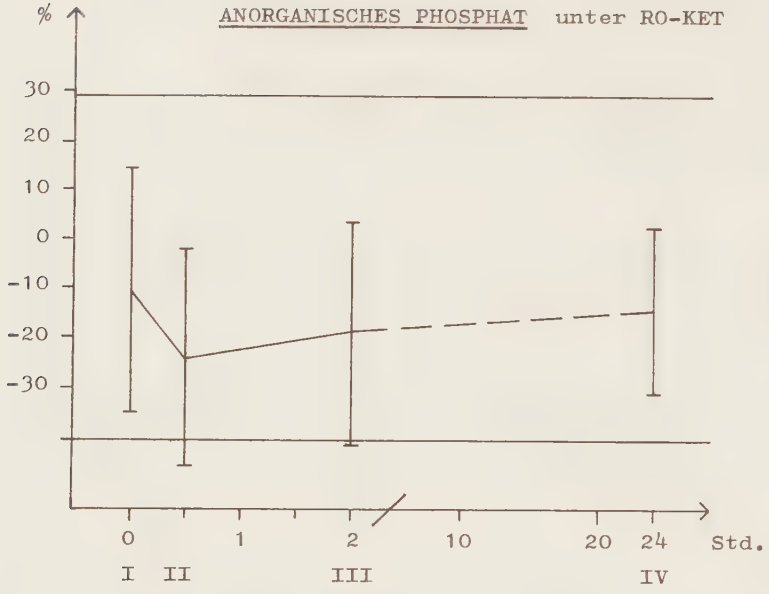
FE = Fentanyl

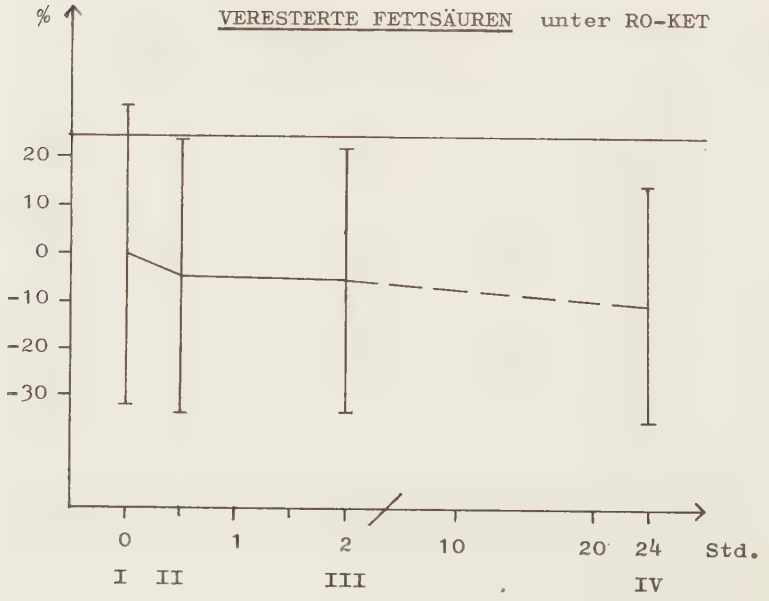

%
FREIES GLYCERIN unter RO-KET
60
40
20
0
-20
-40
-60
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

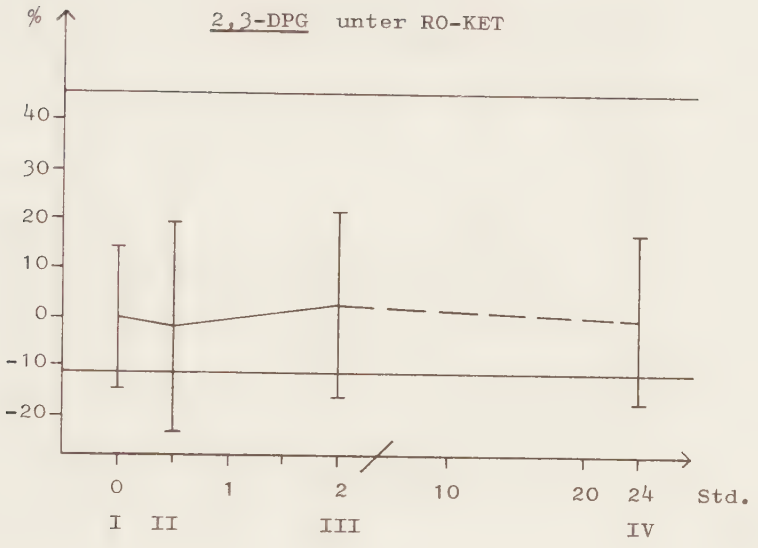

%
TRIGLYCERIDE unter RO-KET
60
40
20
0
-20
-40
-60
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

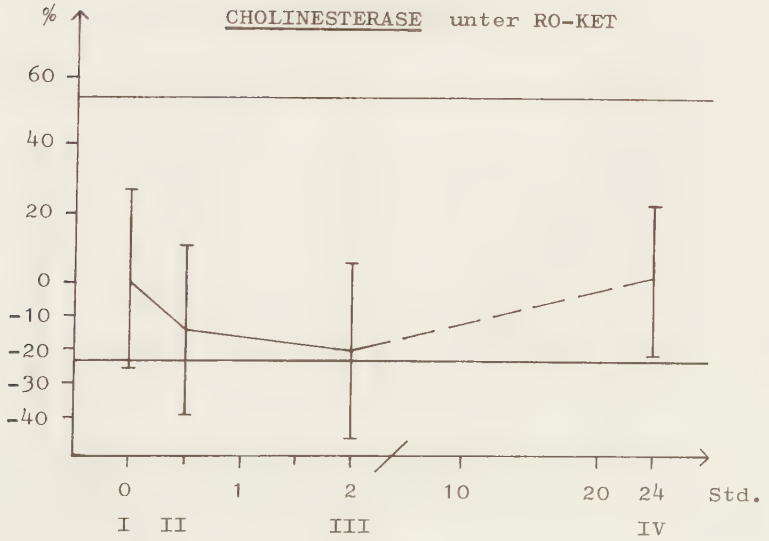

%
GESAMT-GLYCERIN unter RO-KET
40
20
10
0
-10
-20
-40
-60
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

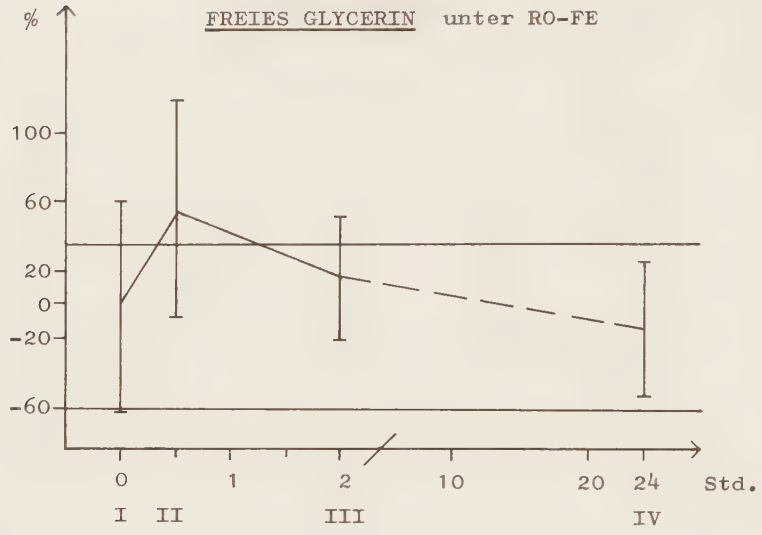

%
PHOSPHATIDE unter RO-KET
10
0
-10
-20
-30
-40
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

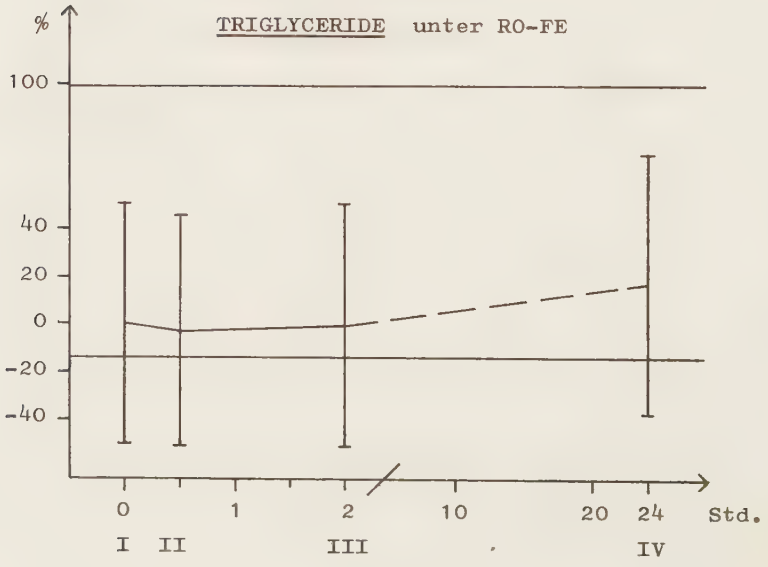

%
ANORGANISCHES PHOSPHAT unter RO-KET
30
20
10
0
-10
-20
-30
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

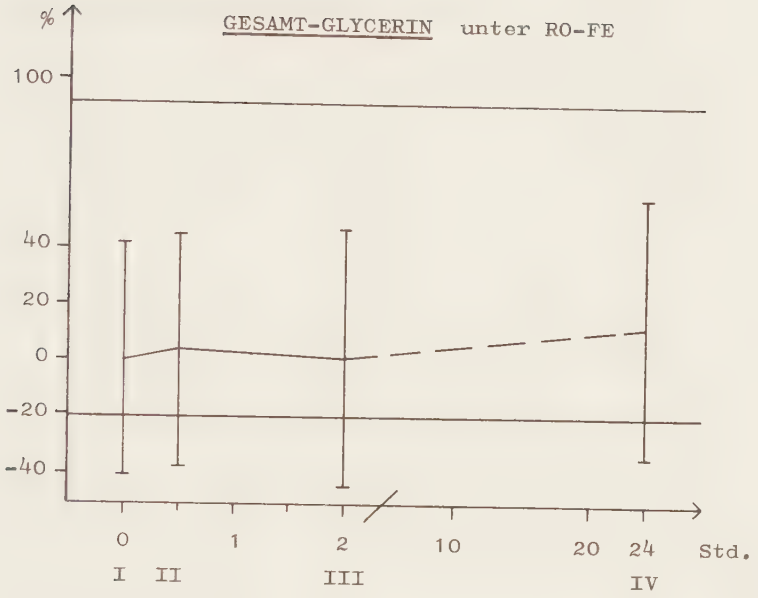

%
VERESTERTE FETTSÄUREN unter RO-KET
20
10
0
-10
-20
-30
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

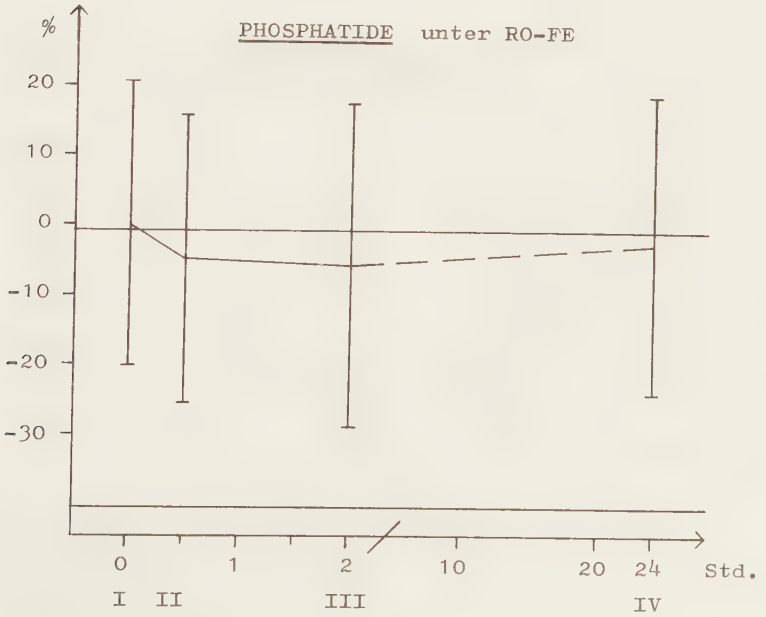

%
2,3-DPG unter RO-KET
40
30
20
10
0
-10
-20
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

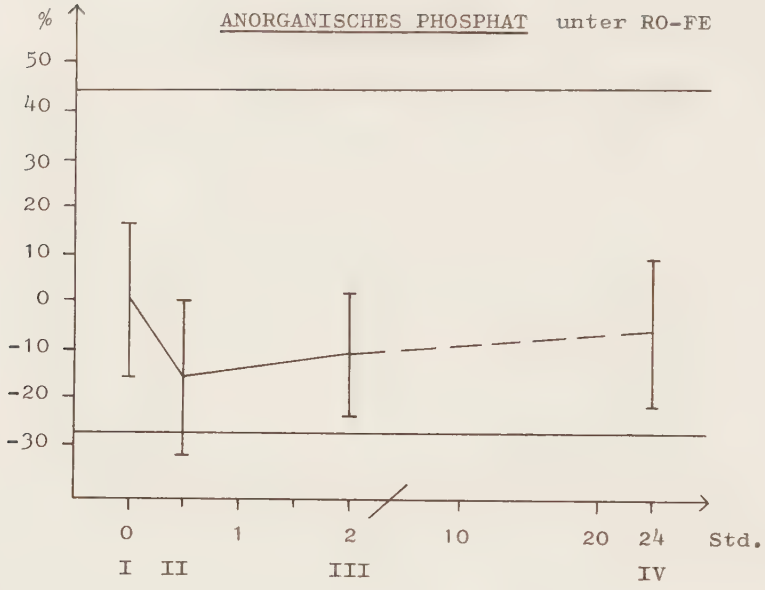

%
CHOLINESTERASE unter RO-KET
60
40
20
0
-10
-20
-30
-40
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

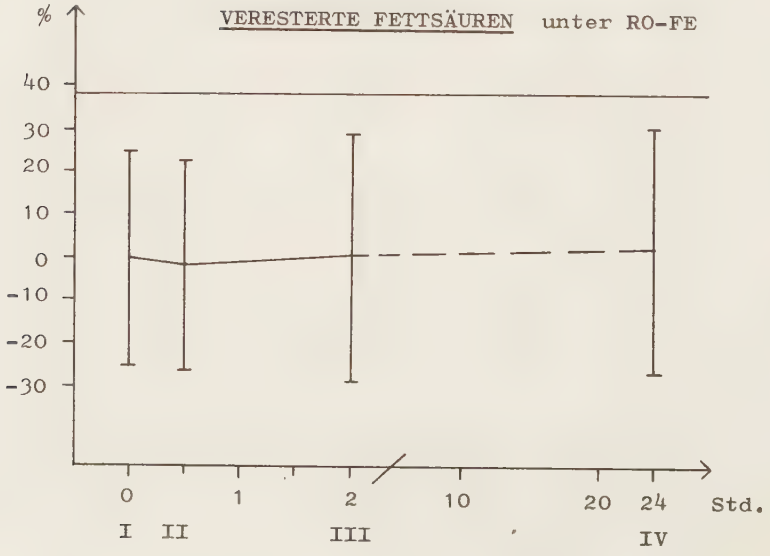

%
FREIES GLYCERIN unter RO-FE
100
60
20
0
-20
-60
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

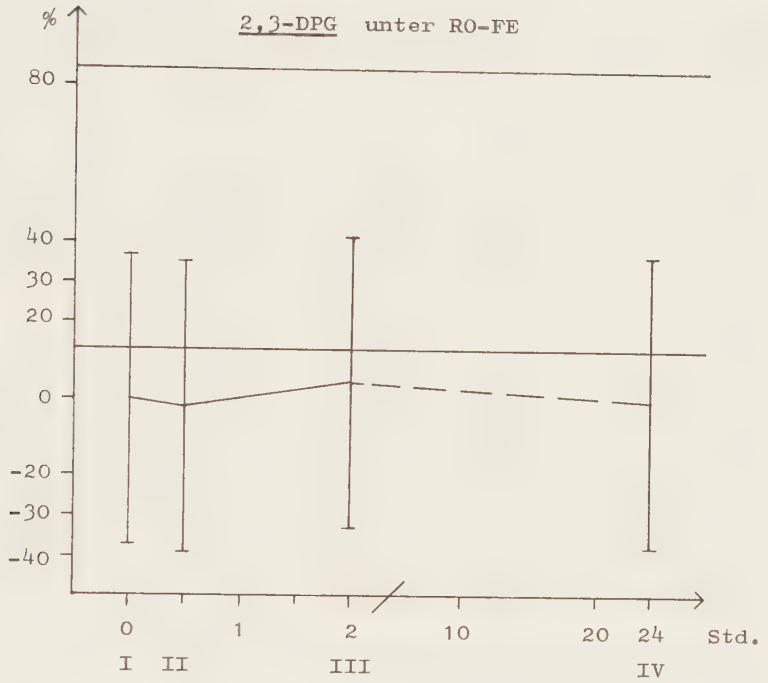

%
TRIGLYCERIDE unter RO-FE
100
40
20
0
-20
-40
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

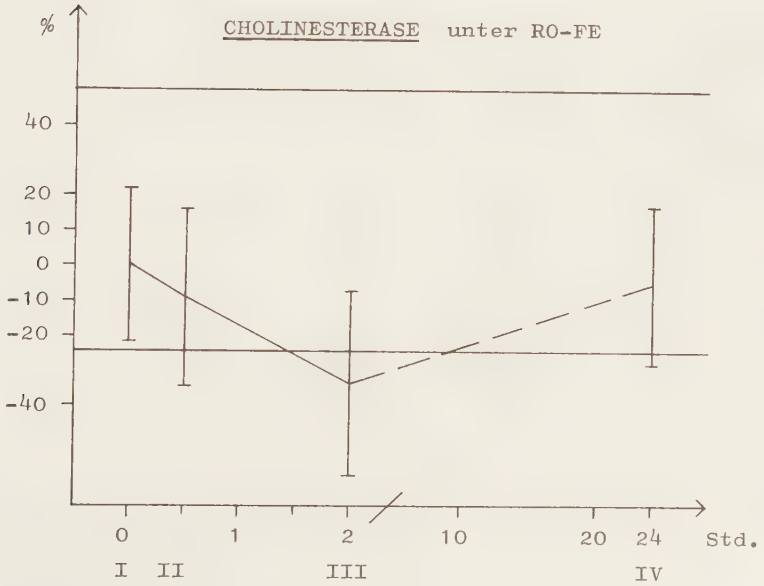

%
GESAMT-GLYCERIN unter RO-FE
100
40
20
0
-20
-40
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV


%
PHOSPHATIDE unter RO-FE
20
10
0
-10
-20
-30
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV


ANORGANISCHES PHOSPHAT unter RO-FE
%
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV


VERESTERTE FETTSÄUREN unter RO-FE
%
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV


2,3-DPG unter RO-FE
%
80
40
30
20
0
-20
-30
-40
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV


CHOLINESTERASE unter RO-FE
%
40
20
10
0
-10
-20
-40
0
1
2
10
20
24
Std.
I
II
III
IV

TABELLEN

Tabellenerklärung

In Tabelle 1 und 2 sind für jede Serumfraktion alle Mittelwerte der beiden Patientengesamtgruppen aufgeführt. Unter a) sind die zugehörigen Standardabweichungen eingetragen, unter b) die p-Werte der entsprechenden Abweichungen vom Ausgangswert (= Präwert) und unter c) die Anzahl n der Patienten.

Die unterschiedlichen Patientenzahlen sind darauf zurückzuführen, daß die 4. Blutentnahme (= 24 Std.-Wert) bei einigen Patienten nicht durchgeführt werden konnte oder daß ein Serum hämolytisch und damit unverwertbar war. Außerdem konnten wir das 2,3-DPG in der Flunitrazepam-Ketamin-Gruppe nur an 17 von 30 Patienten bestimmen, da diese Analyse erst zu einem späteren Zeitpunkt in die Untersuchungsreihe aufgenommen wurde.

In Tabelle 3 sind die Normalwerte aller von uns bestimmten Serumfraktionen zusammengestellt.

Analyse	Präwert	Intrawert	Postwert	24-Std.-Wert
Fr. Glycerin	1,23	1,52	1,21	1,27
a)	0,65	0,78	0,55	0,51
b)		0,3121	0,5433	0,1642
c)	30	30	30	26
Triglyceride	126,43	116,80	122,50	115,84
a)	98,23	86,35	74,01	55,68
b)		0,1321	0,5662	0,2096
c)	28	28	29	25
Ges.-Glycerin	14,38	13,67	13,94	13,33
a)	10,29	8,99	7,77	5,71
b)		0,3121	0,5433	0,1642
c)	28	28	29	25
Phosphatide	255,60	232,50	239,30	250,59
a)	41,76	41,32	41,76	44,69
b)		0,0018	0,0429	0,5295
c)	30	30	30	27
Anorg. Phosph.	3,60	3,12	3,29	3,46
a)	0,89	0,80	0,80	0,60
b)		0,0000	0,0368	0,5781
c)	30	30	30	27
Verest. FS	344,63	329,13	326,80	312,81
a)	107,40	99,08	96,70	84,39
b)		0,0050	0,0165	0,4244
c)	30	30	30	26
2,3-DPG	1,80	1,77	1,85	1,80
a)	0,26	0,38	0,34	0,31
b)		0,6476	0,4704	0,7173
c)	17	17	17	13
Cholinesterase	2463,63	2117,83	1964,93	2474,96
a)	619,04	603,41	629,94	532,65
b)		0,0000	0,0000	0,7026
c)	30	30	30	26

Tabelle 1:

Patientengesamtgruppe unter FLUNITRAZEPAM-KETAMIN

Analyse	Präwert	Intrawert	Postwert	24-Std.-Wert
Fr. Glycerin	1,25	1,94	1,45	1,08
a)	0,77	0,78	0,44	0,48
b)		0,0524	0,3069	0,3045
c)	15	15	15	13
Triglyceride	86,43	83,70	85,66	100,20
a)	43,31	41,37	43,95	46,40
b)		0,3134	0,7929	0,2468
c)	15	15	15	13
Ges.-Glycerin	10,28	10,65	10,36	11,50
a)	4,25	4,27	4,69	4,72
b)		0,2674	0,7882	0,3946
c)	15	15	15	13
Phosphatide	252,40	240,00	237,87	245,23
a)	51,33	52,12	58,01	54,49
b)		0,0623	0,0054	0,3198
c)	15	15	15	13
Anorg. Phosph.	3,46	2,89	3,08	3,24
a)	0,55	0,56	0,46	0,54
b)		0,0000	0,0159	0,1349
c)	15	15	15	13
Verest. FS	311,40	306,20	311,80	318,92
a)	76,99	76,26	88,20	88,22
b)		0,4011	0,9610	0,8660
c)	15	15	15	13
2,3-DPG	1,42	1,39	1,48	1,41
a)	0,53	0,53	0,53	0,53
b)		0,5943	0,4661	0,9534
c)	15	15	15	13
Cholinesterase	2583,07	2311,93	1680,13	2395,77
a)	547,68	636,30	666,31	569,91
b)		0,0542	0,0000	0,9690
c)	15	15	15	13

Tabelle 2:

Patientengesamtgruppe unter FLUNITRAZEPAM-FENTANYL

Tabelle 3: NORMALWERTE

Serumfraktion	Normalwert
Freies Glycerin	0,5 - 1,7 mg%
Triglyceride	74 - 172 mg%
Gesamt-Glycerin	8,2 - 19,6 mg%
Phosphatide	150 - 250 mg%
Anorg. Phosphat	2,5 - 5 mg%
Veresterte FS	bis 430 mg%
2,3-DPG	1,6 - 2,6 nMol/l
Cholinesterase	1900 - 3800 U/l (25 °C)

Korrelationsanalyse

Im folgenden untersuchten wir, ob zwischen bestimmten Meßdaten eine Abhängigkeit besteht und ob die gefundenen Korrelationskoeffizienten Zufallsabweichungen von der Korrelation Null darstellten oder nicht.

Wir verglichen folgende Meßdaten miteinander:

- Patientenalter
- Patientengewicht
- Operationsdauer
- Einleitungsdosis Flunitrazepam
- Einleitungsdosis Ketamin/Fentanyl
- Gesamtdosis Ketamin/Fentanyl.

Trägt man die zu vergleichenden Punktepaare x und y in ein Koordinatensystem ein, so erhält man eine Punktwolke. Besteht zwischen x und y ein "funktionaler" Zusammenhang, so erhält man eine Gerade; y ist eine Funktion von x.

Aufgrund der natürlichen Variation unserer Untersuchungsobjekte und eventueller Meßfehler haben wir es jedoch mit "stochastischen" Zusammenhängen zu tun. Wir erhalten eine größere Punktwolke mit klar erkennbarem oder auch nicht klar erkennbarem Trend.

"Die Korrelationsanalyse untersucht stochastische Zusammenhänge zwischen gleichwertigen Zufallsvariablen einer Stichprobe" (SACHS, 1972). Der Grad des Zusammenhanges wird durch den Produktmoment-Korrelationskoeffizienten ϱ nach Bravais und Pearson gemessen. ϱ ist eine dimensionslose Größe (WEBER, 1967) und eine wichtige statistische Maßzahl für Abhängigkeiten (CAMPBELL, 1971).

Der Korrelationskoeffizient übersteigt niemals 1, d. h. $-1 \leq \varrho \leq +1$. Werte von ϱ nahe + 1 oder - 1 bedeuten eine enge Beziehung zwischen x und y. Die Beziehung zwischen den Stichprobenwerten wird in solchen Fällen durch eine gerade Linie dargestellt = funktionaler Zusammenhang (CAMPBELL, 1971). Wenn $\varrho = 0$, so sind x und y unkorreliert.

Um die Nullhypothese zu testen, daß der Korrelationskoeffizient der Grundgesamtheit Null ist, verwendeten wir Tabelle 113 nach

FISCHER (S. 330 in SACHS, 1972) mit (n-2) Freiheitsgraden. Die Nullhypothese wurde auf dem 5 %-Signifikanzniveau verworfen, wenn der errechnete Stichprobenwert von r den Tabellenwert für die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit überschritt.

Ergebnisse der PM-Analyse

Als auffälligstes Ergebnis der PM-Analyse seien die Korrelationen genannt, die in der Flunitrazepam-Ketamin-Gruppe zwischen Einleitungsdosis Ketamin bzw. Gesamtdosis Ketamin und dem Patientengewicht auftraten:

Flunitrazepam-Ketamin-Gruppe (n = 30)
Signifikanzgrenze: 0,361 (n - 2 = 28)

Signif. Korr. zwischen	
Gesamtdosis Ketamin und Gewicht	(r = 0,395)
Einleitungsdosis " und "	(r = 0,419)

Dieses Ergebnis wollen wir einem Diskussionsbeitrag auf dem Rohypnol-Symposium in Basel (1975) gegenüberstellen, wonach die Narkotikumdosis nicht vom Patientengewicht abhinge, sondern vielmehr von der Vigilität des Patienten. Da bei unseren Methoden die Medikamentendosis nicht von vornherein nach dem Patientengewicht, sondern nach der individuellen Wirkung bemessen wurde, unseren Berechnungen zufolge jedoch mit dem Patientengewicht korreliert, können wir der Methode der rechnerischen Dosierung, nämlich Menge pro kg Körpergewicht, eine Berechtigung zusprechen.

In der Flunitrazepam-Fentanyl-Gruppe blieben jedoch die genannten Meßgrößen unkorreliert.

Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen Gesamtdosis Ketamin und Operationsdauer (r = 0,089), jedoch zwischen Gesamtdosis Fentanyl und Operationsdauer (r = 0,582; Signifikanzgrenze: 0,514; n = 15).

VI. DISKUSSION

Die Wirkung anästhetischer Substanzen auf metabolische Prozesse und Organfunktionen kann nicht isoliert betrachtet werden. Neben den direkten Wirkungen des Narkotikums auf den Zellstoffwechsel und seinen indirekten Effekten auf die Hormonsekretion (JOHNSTON, 1973), Organdurchblutung (FREY u. Mitarb., 1972), Atmung (RITZOW, 1973; FREYE, 1975) u. a. ist der Organismus ebenso massiven Einflüssen durch verschiedene Streßfaktoren ausgesetzt. Will man die Stoffwechseländerungen, die während und nach den operationsbedingten Narkosen auftreten, sinnvoll diskutieren, so genügt deshalb eine ausschließliche Betrachtung der Einflüsse durch die Anästhesie nicht; zu den Faktoren, die als stoffwechselbeeinflussende Ursachen in Betracht gezogen werden müssen, sind zu zählen: das Operationstrauma selbst, Veränderungen des Kreislaufs und der Gewebsdurchblutung sowie der O_2-Versorgung während des chirurgischen Eingriffs, Blutverlust, zusätzlich zugeführte Präparate wie Muskelrelaxantien und Infusionen, Nahrungskarenz sowie sämtliche psychischen Streßeinwirkungen, die sich in der Zeit vor der Operation und vor allem unmittelbar vor der Narkose ergeben, wenn der Patient von der Station zum OP gefahren wird, dort warten muß und die Narkose- und Operationsvorbereitungen miterlebt. Die Reaktionen des Organismus auf all diese Einflüsse sind nicht zuletzt vom Allgemein- und psychischen Zustand des Patienten abhängig.

BOGER u. TORNETTA (1966), die unter Dehydrobenzperidol, Fentanyl, Lachgas und Succinylcholin bei 95 Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen 13 verschiedene Leberfunktionsprüfungen vornahmen und damit die Frage nach der Wirkung dieser Anästhesiepräparate auf die Leber beantworten wollten, kamen wie viele andere Untersucher zu dem Ergebnis, "... daß es der 'Gesamtstreß der Operation' oder der 'Typ des chirurgischen Eingriffes' sei, der die Ergebnisse der Leberfunktionstests mehr beeinflußt als die Anästhetika, die verwendet werden." Ihrer Meinung nach gibt es beim Menschen keine Möglichkeit, den Einfluß der verwendeten Narkotika von den chirurgischen Maßnahmen zu trennen.

Die Bestimmungen des freien Glycerins und der UFS im Serum erlauben Rückschlüsse auf die Fettmobilisation. Bei unseren Untersuchungen diente das freie Glycerin als Maßstab für die Lipolyse. Literaturangaben über die UFS können auf das freie Glycerin übertragen werden, da die beiden Parameter sich parallel verhalten (EGGSTEIN, 1967).

ALLISON u. Mitarb. (1969) maßen dem emotionalen präoperativen Streß für die Auslösung verstärkter Adrenalinsekretion mit nachfolgender Lipolyse und Anstieg der UFS eine große Bedeutung bei. Demnach könnte man für freies Glycerin und UFS bereits präoperativ erhöhte Werte erwarten. So wurden von KRÄMER (1975), der die gleiche Prämedikation wie wir anwandte, erhöhte bzw. die obere Normgrenze überschreitende präoperative Werte für die UFS beobachtet.

Hingegen fanden wir in unseren Untersuchungen die präoperativen Werte für das freie Glycerin in bezug auf die Normgrenzen nicht erhöht. Auch MESSMER (Diss., unveröff.) fand unter den gleichen Untersuchungsbedingungen für die UFS normale, eher tiefer liegende präoperative Werte. Diese Befunde legen die Folgerung nahe, präoperativ einwirkende psychische Streßfaktoren nicht überzubewerten bzw. auf eine zufriedenstellende Sedation zu schließen. Allerdings muß dahingestellt bleiben, inwieweit präoperative psychische Streßeinwirkungen mit Auslösung endokriner Reaktionen für die i n t r a o p e r a t i v e Verstärkung der Lipolyse mitverantwortlich gemacht werden können.

Zu der Rolle der bei unseren Untersuchungen angewandten Narkosemethoden der Ataranalgesie im Hinblick auf intra- und postoperative Stoffwechselverschiebungen stehen uns bisher keine Literaturangaben zur Verfügung.

Bei den von uns untersuchten Patienten fanden wir unter Flunitrazepam-Ketamine-Narkose einen signifikanten starken intraoperativen Anstieg des freien Glycerins und unter Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose einen nicht signifikanten Anstieg, der jedoch deutlich größer ausfiel und die obere Normgrenze überschritt. Postoperativ und nach 24 Std. fielen die Konzentrationen ab. Daß die intraoperativen Werte des freien Glycerins unter der

Flunitrazepam-Ketamin-Kombination niedriger waren als unter Flunitrazepam-Fentanyl, kann auf die lange sedierende Wirkung von Ketamin zurückzuführen sein.

MESSMER (Diss., unveröff.) untersuchte unter den gleichen Versuchsbedingungen das Verhalten der UFS und registrierte unter beiden Anästhesien einen signifikanten intraoperativen Anstieg der UFS. Auch in der postoperativen Periode verhielten sich die UFS dem von uns untersuchten freien Glycerin parallel.

Die kreislaufsteigernde Aktivität des Ketamins als Mononarkotikum wurde bereits besprochen. Bei der Kombination mit Flunitrazepam treten die blutdrucksteigernden Effekte von Ketamin nicht auf. Das bei der Narkoseeinleitung unserer Patienten zur Anwendung kommende Flunitrazepam vermag zwar die kreislaufsteigernden Ketamineffekte aufzuheben bzw. zu dämpfen; doch scheinen unter der Kombinationsnarkose ähnliche Lipidstoffwechselveränderungen vorzuliegen wie etwa während der Mononarkose mit Ketamin oder bei jeder beliebigen Narkose, die im Zusammenhang mit einer Operation durchgeführt wird. Die erhöhten Werte des freien Glycerins, die wir unter der Flunitrazepam-Ketamin-Anästhesie fanden, sind Zeichen einer intraoperativen Lipolysesteigerung. Es liegt nun die Folgerung nahe, daß die Steigerung der Lipolyse stets während einer Operation auftritt und zwar unabhängig vom verwendeten Narkotikum.

OYAMA u. TAKAZAWA (1971) sowie OYAMA (1973) fanden intra- und postoperative UFS-Anstiege unter Halothane und Operation bzw. unveränderte UFS-Werte während Halothannarkose allein. Für ihre Befunde gaben sie jedoch keine Erklärungen an.

BENNIS u. Mitarb. (1976) fanden, daß Halothan in n i e d r i g e n Gewebskonzentrationen die Lipolyse in den Fettzellen des Menschen stimuliert, sie in h ö h e r e n Konzentrationen jedoch hemmt. Auch dem Thiopental wurde eine lipolysehemmende Wirkung zugesprochen (RUDOLPH u. Mitarb., 1972). TESCHKE u. OEHMIG (1972) verweisen in ihrer Übersichtsarbeit über das Halothan auf die verminderte Aufnahme der UFS ins Myocard, die von MERRIN (1969) unter dem Einfluß von Halothan trotz erhöhten UFS-Angebots nachgewiesen wurde und führen UFS-Anstiege zum Teil hierauf zurück.

RUDOLPH u. Mitarb. (1972) untersuchten verschiedene Stoffwechselparameter unter NLA, Thiopental-Lachgas bzw. Halothan-Lachgas bei je 18 Patienten. Sie anästhesierten zwar jeweils ohne Operation und zwar in der Absicht, den Einfluß der Narkose auf die gemessenen Stoffwechselgrößen gegen andere dysregulativ in die Homöostase des Organismus eingreifende Faktoren abzugrenzen; doch wurden während der Narkosen Angiographien durchgeführt, Maßnahmen, die bereits wieder Eingriffe mit Streßfaktoren darstellen.

RUDOLPH u. Mitarb. (1972) registrierten "bei allen Narkosen ein nahezu gleichartiges Verhalten." Es kam zu einem gekoppelten Anstieg von freiem Glycerin und UFS, der im Falle der NLA und der Halothannarkose bereits 15 min nach Anästhesiebeginn auftrat und signifikant war. Die höchsten Werte wurden unter NLA (Fentanyl-Dosis: Einleitung mit 0,5 mg Fentanyl, gegebenenfalls Nachinjektion mit 0,05 - 0,1 mg Fentanyl), die niedrigsten unter der Barbituratnarkose gemessen. Zur Begründung der erhöhten Meßwerte ziehen sie u. a. eine vorübergehende Hemmung des Glukosestoffwechsels unter Narkosebedingungen in Betracht; der resultierende Glukoseanstieg rufe infolge relativen Insulinmangels einen kompensatorischen Anstieg der UFS hervor. Aufgrund dieser Befunde bezeichnen RUDOLPH u. Mitarb. (1972) die beschriebene Stoffwechselsituation unter der Narkose als "pseudodiabetische Stoffwechsellage."

Die Versuche der verschiedenen Autoren, beobachtete Stoffwechselverschiebungen im Sinne spezifischer Wirkungsweisen der narkotischen Substanzen zu deuten, haben vorläufig noch hypothetischen Charakter. Auch Untersuchungen unter Anästhesie allein, die von vornherein bewußt den Faktor "Operation" ausschalten wollen, können nicht klarlegen, in welchem Maß die Auswirkungen der Operation durch die Narkose letztlich abgefangen werden.

Zweifellos ist auch die Interpretation des Operationsstresses im Sinne einer Lipolysesteigerung richtig. Zu diesem Schluß kamen KANIARIS u. Mitarb. (1974), CLARKE u. Mitarb. (1970) und ALLISON u. Mitarb. (1969).

KANIARIS u. Mitarb. (1974) diskutierten u. a. den operativen Reiz als eine der am ehesten möglichen Erklärungen für die UFS-Anstiege um 59 % unter Halothan, die sie bei Kindern während der Operation fanden.

CLARKE u. Mitarb. (1970) stellten sich bei ihren Untersuchungen die Frage: Gibt es eine konstante Beziehung zwischen dem Schweregrad des Operationsstresses und Stoffwechselveränderungen? Hierfür wurden Thiopental-N_2O-Anästhesien a) bei 10 Patienten ohne Operation (Anästhesiedauer: 1 Std.), b) bei 10 Patienten mit Operationen an der Körperoberfläche und c) bei weiteren 20 Patienten mit intraabdominellen Operationen durchgeführt. Bei a) blieben die Kortisol- und Glukosespiegel (unter einstündiger Narkose ohne Operation) unverändert; die UFS zeigten hier einen leichten, erst nach 60 min signifikanten Abfall. Bei b) ergaben sich jeweils leichte Anstiege, bei c) starke Anstiege, die für die UFS jeweils statistisch gesichert waren.

CLARKE u. Mitarb. (1970) verdeutlichen, daß die Operation, und zwar besonders ein intraabdomineller Eingriff, im Organismus eine Reaktion des Stoffwechsels hervorruft. Die Auswirkungen der Operation können durch die Narkose zwar verringert, jedoch nicht abgefangen werden, da der Anästhesist die Narkose vorwiegend nach Puls- und Blutdruckverhalten steuert. Wenn das Vegetativum z. B. mit Blutdruckanstieg auf einen Schmerzreiz reagiert, wird die Narkose durch den Anästhesisten vertieft; zu diesem Zeitpunkt hat der Stoffwechsel jedoch schon reagiert.

ALLISON u. Mitarb. (1969) untersuchten bei 4 Patienten, die mit Thiopental, N_2O/O_2 und Tubocurarin anästhesiert wurden, die UFS, Glukose und das Insulin. Zwischen den Blutentnahmen auf Station und nach dem Transport in den OP (25 min später) stiegen die UFS bereits um knapp 30 % an. Zwischen Narkoseeinleitung und Operationsbeginn stiegen die UFS noch einmal um 30 % an. Diese Änderungen waren signifikant und traten stets zusammen mit einem signifikanten Blutzuckeranstieg und einem signifikanten Insulinabfall auf. ALLISON u. Mitarb. (1969) folgern aus den Ergebnissen und der Art der Versuchsanordnung, daß nicht der Anästhesie, sondern dem präoperativen emotionalen Streß zum einen sowie dem Streß der Operation zum anderen die größere lipolytische Bedeutung beigemessen werden müsse.

In diesem Zusammenhang soll auf die Tierversuche von HENSEL (1972) hingewiesen werden. Acht Bastardhunde wurden mit 1 mg Scopolamin prämediziert und 30 min danach durch intravenöse Gabe von durchschnittlich 20 mg Ketamin pro kg Körpergewicht anästhesiert. Blutproben wurden in 15minütigen Intervallen entnommen. HENSEL fand nach Narkoseeinleitung mit Ketamin "typisch verzögerte" Anstiege der UFS, die vom 15- zum 30-Minutenwert eine wieder abfallende Tendenz zeigten. Der kurzzeitige Anstieg könnte seiner Meinung nach als die Antwort des Organismus auf den "Streßfaktor Einleitung" bzw. "Entnahme des Leerwertes" interpretiert werden.

Schließlich wollen wir für die Deutung aller geschilderter Befunde die Untersuchungen von GERHARD u. Mitarb. (1971) besprechen. Sie untersuchten die Plasmakonzentrationen der Gesamtlipide und des Cholesterins unter verschiedenen Anästhesieverhältnissen. Bei je 14 Patienten wurden Narkosen mit a) Halothan-Lachgas (OP-Beginn ca. 90 min nach Narkoseeinleitung), b) Thiopental-Lachgas (90minütige Anästhesievorphase wie bei a)) und c) Thiopental-Halothan-Lachgas-Kombination (OP-Beginn unmittelbar nach Einleitung) durchgeführt. Innerhalb der ersten 30 min nach Narkoseeinleitung ergab sich jeweils ein signifikanter Abfall der Gesamtlipide, der im Fall c) etwa doppelt so stark ausfiel wie bei a) bzw. b). Bei den Cholesterinfraktionen ergab sich ein ähnliches Bild. GERHARD u. Mitarb. (1971) beschreiben das Verhalten des Cholesterins unter den Versuchsbedingungen a) und b) wie folgt: "Die Cholesterinfraktionen fallen in der ersten halben Stunde zwar deutlich ab, die Konzentrationen bleiben dann aber nahezu unverändert; ein weiteres Absinken ist dann erst wieder in der Operationsphase festzustellen ..." GERHARD u. Mitarb. gehen davon aus, daß die Auswirkungen der Kombinationsnarkose auf den Stoffwechsel als Summe der Versuche a) und b) zu sehen seien und damit der Operation kein Einfluß zukomme. Unseres Erachtens ist die Versuchsanordnung unlogisch. Dadurch sind auch die gezogenen Schlußfolgerungen fraglich: Es lassen sich weder die erste halbe Stunde nach OP-Beginn noch die erste halbe Stunde nach Narkoseeinleitung jeweils miteinander vergleichen. Zu welchen Teilen der Abfall der Parameter beim Versuch c) auf die Narkose oder auf die Operation zurückzu-

führen ist, bleibt Interpretation. Sinnvoll wäre ein Versuch, der im Fall c) ebenfalls eine 90minütige Anästhesievorphase vorschaltet.

Die postoperativ und bis zum folgenden Morgen bei unseren Patienten festgestellten Konzentrationsabfälle könnten möglicherweise mit einem nach der Operation verstärkt einsetzenden Fettabbau erklärt werden. SCHULTIS (1970) beobachtete in der postoperativen Zeit regelmäßig Hyperketonämien, die Ausdruck eines gesteigerten Fettumsatzes sind. Er fand für das freie Glycerin und die UFS postoperativ keine Konzentrationsänderungen gegenüber dem präoperativen Ausgangswert; mit diesem Befund stimmen unsere Ergebnisse überein. Die von SCHULTIS neben weiteren maßgeblichen Parametern gemessenen erhöhten ß-Hydroxybutyrat- und Acetacetat-Konzentrationen veranlassen ihn zu der Annahme, daß sich in der postoperativen Phase eine diabetische Stoffwechsellage ausbildet. SCHULTIS (1970) mißt der mit einer Operation verbundenen Zeit der Nahrungskarenz für die gefundenen Veränderungen eine untergeordnete Bedeutung bei.

In der Literatur werden die T r i g l y c e r i d e unter Narkose- und Operationsbedingungen und in der posttraumatischen Phase im allgemeinen erniedrigt gefunden. Unter den von uns angewandten Formen der Ataranalgesie ergaben sich für die Triglyceride keine signifikanten Änderungen: geringe intraoperative Konzentrationssenkungen, die postoperativ eine Tendenz zur Kompensation zeigten. Die in der Flunitrazepam-Fentanyl-Gruppe gemessenen Triglyceridkonzentrationen lagen alle wesentlich niedriger als die der Flunitrazepam-Ketamin-Gruppe und bewegten sich - abgesehen vom 24 Std.-Wert - an der unteren Normgrenze.

Als Ursache des Triglyceridabfalls während Narkose und Operation sind verschiedene Hypothesen zu diskutieren. So ist ein Absinken infolge hormoneller Einflüsse, z. B. des Adrenalins, zumindest nicht auszuschließen (EGGSTEIN u. Mitarb., 1967; WOLFRAM u. Mitarb., 1973/74). EGGSTEIN u. Mitarb. (1967) führten an 10 Versuchspersonen Stoffwechseluntersuchungen nach Adrenalininjektion durch. Es ergab sich ein deutlicher signifi-

kanter Triglyceridabfall um 16 % während der ersten 30 min. Gleichzeitig registrierten sie signifikante Anstiege der UFS und des freien Glycerins im Serum. Der Triglyceridabfall bei zur gleichen Zeit erhöhten UFS im Serum weist auf eine kalorigene Stoffwechselsituation hin und läßt nach EGGSTEIN u. Mitarb. eine direkte Adrenalinwirkung auf den Lipidumsatz auch in der Leber - und nicht nur im Fettgewebe - vermuten, zumal sie bei Analbuminämie mit der gleichen Versuchsanordnung trotz ausbleibender Hyperlipacidämie eine Ketonkörperzunahme feststellten. Adrenalin bewirke eine verminderte Bereitstellung endogener Plasmatriglyceride durch die Leber und somit eine Triglyceridabnahme im Blut. Der von uns unter Narkose und Operation gemessene Triglyceridabfall könnte z. T. mit einer solchen direkten Einflußnahme des Adrenalins begründet werden.

Bei Kalorienmangel, wie er während Nahrungskarenz und während der operationsbedingten veränderten Ernährungssituation besteht, ist die Triglyceridkonzentration des Serums erniedrigt (MENG, 1972; WOLFRAM, 1973/74). Dies legt die Vermutung nahe, daß möglicherweise auch eine intravasal gesteigerte Triglyceridspaltung zum Anstieg der UFS und des freien Glycerins im Serum beiträgt; RUDOLPH u. Mitarb. (1972) stellen die Möglichkeit einer Aktivitätszunahme der Lipoproteinlipase unter Narkose zur Diskussion, was jedoch einer eingehenden Überprüfung bedarf.

Auch OLTHOFF u. KUNZE (1968) stellten eine intraoperative Triglyceridverminderung im Serum fest. Sie wandten bei 72 Patienten verschiedene Narkoseformen an (u. a. Hexobarbital-N_2O/O_2-(Halothan), Thalamonal-N_2O/O_2, N_2O/O_2-Halothan, Epontol) und verwiesen auf eine verminderte Synthese unter den Bedingungen einer Stoffwechselherabsetzung durch Temperatursenkung unter der Narkose. Da wir selbst die Temperatur nicht registrierten, können wir einen solchen Aspekt lediglich zur Diskussion stellen.

Als weitere Erklärungsmöglichkeit für die intraoperative Triglyceridsenkung kommt eine Zunahme des Plasmavolumens in Frage. RUDOLPH u. Mitarb. (1972) fanden bei je 18 Patienten, bei denen in Narkose eine Angiographie durchgeführt wurde, einen deutlichen Abfall der Triglyceride unter Halothan und NLA.

Nach den Ausführungen von KRÄMER (1975) könnte auch eine Zunahme der intravasalen Flüssigkeit durch den verdünnenden Effekt der Infusionen maßgeblich sein, läßt jedoch nur zum Teil eine Erklärung zu, da in seinen Untersuchungen unter Halothan postoperativ bei weiter gefallenem Triglyceridspiegel die Hämatokritwerte bereits wieder leicht angestiegen waren.

WOLFRAM (1973/74) argumentiert mit der relativ kurzen Halbwertszeit der Plasmatriglyceride, die nur 10 bis 20 min beträgt (EGGSTEIN, 1967), aufgrund derer akute Konzentrationsschwankungen unter dem Einfluß von Hormonen durchaus möglich seien und nicht nur mit einem Verdünnungseffekt erklärt werden müßten.

Da unter der Narkose die Glykolyse eingeschränkt wird und damit weniger α-Glycerophosphat bereitgestellt werden kann, ist eine verminderte Bildung von Triglyceriden aus UFS und α-Glycerophosphat, hervorgerufen durch einen relativen Insulinmangel, ebenfalls denkbar.

Die P h o s p h a t i d e fielen in unseren Untersuchungen während der Operation ab (nur unter Flunitrazepam-Ketamin signifikant); in der Flunitrazepam-Fentanyl-Gruppe blieben sie postoperativ auf dem abgesunkenen Niveau, während sie in der Flunitrazepam-Ketamin-Gruppe schon postoperativ wieder eine ansteigende Tendenz zeigten. Bei beiden Narkosemethoden bewegten sich sämtliche Mittelwerte um die obere Normgrenze; die präoperativen Werte lagen jeweils oberhalb davon.

Auch KRÄMER (1975) berichtete in seiner Arbeit von einem starken signifikanten Abfall der Phosphatide um ca. 30 % während und nach operationsbedingter Halothannarkose. Die gefundenen Veränderungen sind ähnlich trotz verschiedener Narkosen; sie sind deshalb wohl nicht als narkosespezifisch anzusehen.

OLTHOFF u. KUNZE (1967; 1968; 1973) stellten unter Narkose und Operation ein unterschiedliches Verhalten der Phosphatide in Abhängigkeit vom Wirkungsmechanismus der verwendeten Muskelrelaxantien fest. Depolarisationshemmende Relaxantien führten danach zur Erhöhung der Phosphatide um ca. 30 %, während das depolarisierende Relaxans Succinylbischolin genau entgegenge-

setzt wirkte. Wir verwendeten zwar Relaxantien beiderlei Art, könnten jedoch einer solchen phosphatidsenkenden Beeinflussung durch Succinylbischolin zustimmen, da dieses mengenmäßig stets überwog. Die von uns gemessenen weitaus geringeren Konzentrationssenkungen könnten eine solche Deutung zulassen. In diesem Zusammenhang äußern OLTHOFF u. KUNZE die Annahme, daß die Serumphospholipidveränderungen vorwiegend von der neuromuskulären Synapse bzw. der Muskelzellmembran ausgehen und nicht von der Leber, dem Hauptsyntheseort der Phosphatide; denn sogar bei schweren Lebererkrankungen wurde lediglich die Lysolecithin-Fraktion verändert gefunden.

Die Bestimmung der v e r e s t e r t e n F e t t s ä u r e n im Serum erfaßt die in den Triglyceriden, im Cholesterin und in den Phosphatiden veresterten Fettsäuren.

Da diese drei Lipidparameter unter Narkose und Operation erniedrigt sind, ist folglich auch eine Verminderung der veresterten Fettsäuren zu erwarten; so fielen sie in der Flunitrazepam-Ketamin-Gruppe intra- und postoperativ ab (signifikant), während sie in der Flunitrazepam-Fentanyl-Gruppe lediglich um den Ausgangswert schwankten (keine Signifikanzen). KRÄMER (1975) beobachtete unter dem Einfluß von Halothan und Operation ebenfalls Reduktionen der Serumkonzentration der veresterten Fettsäuren. Die gemessenen intraoperativen Änderungen dieser Lipidfraktion dürften wohl am ehesten mit einer Zunahme des Plasmavolumens als Verdünnungsfaktor gedeutet werden.

Das a n o r g a n i s c h e P h o s p h a t , ein Parameter des mit dem aeroben Kohlenhydratstoffwechsel verbundenen Energiestoffwechsels, wurde von uns intraoperativ deutlich erniedrigt gefunden (in beiden Gruppen signifikant). In der postoperativen Phase zeigte sich bei beiden Gruppen ein kontinuierliches Ansteigen.

SCHWEIZER u. HOWLAND (1969), die an 100 Patienten unter Äther, Halothan- und Thiopental-Lachgas-Narkosen bei chirurgischen Eingriffen verschiedene Energiestoffwechselfraktionen bestimmten, fanden u. a. für das anorganische Phosphat nur minimale

Veränderungen. Sie schlußfolgerten, daß die drei verwendeten Anästhetika auf den aeroben Stoffwechsel eine geringe Wirkung hätten.

Neben einer Beeinflussung phosphorylierender Reaktionsabläufe bei der Glykolyse, wie sie RUDOLPH, HAUG u. WEIS (1972) als Ursache für Veränderungen des anorganischen Phosphats während Narkose und Operation für möglich halten, ist ein "Verdünnungseffekt" (z. T. bedingt durch Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium in die Blutbahn) in Betracht zu ziehen.

Wie schon früher näher ausgeführt wurde, wirkt das 2 , 3 - D P G zum einen als Coenzym der Phosphoglycero-Mutase und gilt zum andern als Regulator der Oxyhämoglobin-Dissoziation in Erythrozyten von Wirbeltieren (MICHAL, 1974).

Da das 2,3-DPG nur eine geringe Umsatzrate zeigt, sind unsere Untersuchungsergebnisse nicht überraschend, die bei beiden Narkosemethoden nur geringe, nicht signifikante Schwankungen um den Ausgangswert zeigten. Intraoperativ fanden wir eine abfallende Tendenz bei bereits sehr niedrigen Ausgangswerten. Während der 2,3-DPG-Spiegel u. a. durch eine mehr alkalotische Stoffwechsellage und anorganisches Phosphat positiv beeinflußt wird, können eine Azidose, ein Mangel an anorganischem Phosphat und an aktivierenden Kationen unter Narkose und Operation den 2,3-DPG-Spiegel senken (SCHWEIZER u. HOWLAND, 1973; BRÜCKNER, 1976).

Die Aktivitätsbestimmung der S e r u m c h o l i n e s t e r a s e , deren einziger Bildungsort wahrscheinlich die Leber ist, erlaubt die Beurteilung der Syntheseleistung und Funktionsfähigkeit der Leber (WEBER, 1966, s. S. 21). Veränderungen des Serumcholinesterase-Spiegels während Narkose und Operation können demnach zum einen als Veränderungen der Leberfunktion innerhalb der vegetativen Gesamtumschaltung, einer unspezifischen Reaktion des Organismus, interpretiert werden. Daß auch Relaxantien den Serumcholinesterase-Spiegel ändern, wollen wir später besprechen.

HOLLE u. Mitarb. (1954) registrierten bei 28 Patienten mit mittleren und kleineren chirurgischen Eingriffen das prä- und post-

operative Verhalten der Serumcholinesterase (SCHE) während durchschnittlich 35 Tagen post operationem. Von diesen Untersuchungen erwarteten sie "einen prognostischen Einblick in den mutmaßlichen Verlauf des Adaptationssyndroms nach einer geplanten Operation", da die SCHE zu den Faktoren zählt, durch die das Ausmaß der Adaptationsvorgänge ungefähr bestimmt werden kann. Hierbei blieb die Wirkung von Medikamenten und Narkotika unberücksichtigt. Es kam in jedem Fall zu einem postoperativen Esterasesturz, der bei mittelhohen SCHE-Ausgangswerten sein Maximum am 3. - 7. Tag nach der Operation erreichte; das Ausgangsniveau wurde bei Normalfällen durchschnittlich nach 3 bis 4 Wochen wiedererlangt. Der Esterasesturz ist abhängig vom präoperativen Ausgangswert - er nimmt mit steigendem Ausgangswert zu, d. h. der Schweregrad der postaggressorischen Krankheit wächst - und steht außerdem in Beziehung zum Schweregrad der Operation, zum präoperativen Allgemeinzustand (Energievorräte und Leistungsfähigkeit des Patienten) und zur endokrin-vegetativen Ausgangs- und Reaktionslage des Patienten.

Auch unsere eigenen Untersuchungen ergaben starke signifikante SCHE-Abfälle, die jedoch bereits unmittelbar intra operationem auftraten und postoperativ hochsignifikant verstärkt waren. Der postoperative Esterasesturz betrug bei der Flunitrazepam-Ketamin-Narkose - 20,3 % und bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose - 33,8 % (beide Abfälle waren hochsignifikant). Bei der Flunitrazepam-Fentanyl-Applikation lagen die postoperativen Werte bereits außerhalb des Normbereichs, d. h. die Normgrenze wurde signifikant weit unterschritten, während sie bei Flunitrazepam-Ketamin-Applikation nur beinahe erreicht wurde. Nach 24 Std. stellten wir jeweils weitgehende Kompensation fest.

Auch HUMMEL (1975) beschreibt in seiner Arbeit einen SCHE-Aktivitätsabfall unter NLA-Anwendung und Operation.

Welche Faktoren können als Ursachen der beobachteten Aktivitätsabfälle in Betracht gezogen werden?

Nach AUGUSTINSSON (1960) und WILSON (1960) scheint es zuzutreffen, daß quartäre Ammoniumsalze reversible kompetitive Inhibitoren für die ACHE und die PsCHE aufgrund deren Bindungsverhältnisse der aktiven Zentren darstellen. Succinylcholin und

Atropin, die bei unseren Narkosen stets angewandt wurden, enthalten quartäre Stickstoffatome.

KATO u. Mitarb. (1970) berichteten von einer geringfügigen Hemmung der ACHE durch Atropin, welches sich mit einem zweiten Zentrum verbindet, das vom aktiven Zentrum verschieden ist. Größere Bedeutung haben die Berichte von EVANS u. Mitarb. (1952) und PILZ u. Mitarb. (1967). Bereits EVANS u. Mitarb. zeigten, daß Succinylcholin die ACHE an der neuro-muskulären Synapse kompetitiv durch Hemmung der Hydrolyse von Acetylcholin inaktiviert und daß die ACHE und PsCHE des Plasmas bereits durch geringe Mengen Succinylbischolin gehemmt werden. Mit diesen Befunden stimmen die Ergebnisse von PILZ u. Mitarb. (1967) gut überein; sie konnten bestätigen, daß alle bis dahin definierten Serumhydrolasen durch die beiden Bernsteinsäurecholinester - Succinylbischolin und -monocholin - gehemmt werden.

DOENICKE u. Mitarb. (1968) fanden die SCHE in der dritten Minute nach Verabreichung von 50 mg Succinylbischolin am stärksten gehemmt.

Zwei Arbeiten sollen nun erwähnt werden, die einen CHE-Abfall unter Thalamonal während der ersten fünf Minuten beschreiben und diesen in Beziehung zu einer α-Rezeptorenblockade durch Dehydrobenzperidol setzen. DOENICKE (1966) sowie SCHELLENBERGER u. Mitarb. (1966) stellten zunächst bei 14 gesunden Versuchspersonen Tagesprofilkurven auf, wobei sich keine Enzymaktivitätsschwankungen ergaben. Bei 19 weiteren Probanden wurde nach Verabreichung von 10 ml Thalamonal eine Leberfunktionsprobe mittels der Bestimmung der Benzoylcholinesterase-Aktivität im Serum durchgeführt; sie stellten regelmäßig lediglich während der ersten fünf Minuten nach Injektionsbeginn einen geringen, jedoch signifikanten Aktivitätsabfall fest und vertreten hierzu folgende Hypothese: Die hemmende Wirkung des DHB auf die α-Rezeptoren der Gefäße verursache eine α-Rezeptorenblockade, welche eine Erweiterung der Strombahn zur Folge hat (klinisch wird ein geringer Blutdruckabfall sichtbar). Die Kompensation dieser Blutdrucksenkung erfolge durch Einschießen der interstitiellen Flüssigkeit in die intravasale Strombahn, es kommt zu einer Verdünnung des Serums und zur Erniedrigung der CHE-Aktivität.

Neben einer Enzymhemmung durch Succinylcholin und Atropin spielt zweifellos das Operationstrauma mit seiner Streßwirkung auf den Organismus eine entscheidende Rolle für die Aktivitätsabnahme (HAUSS u. LEPPELMANN, 1957a; 1957b). Der Enzymaktivitätsabfall ist als wichtiger Indikator für den Operationsstreß und das damit verbundene komplexe Adaptationsgeschehen anzusehen.

STOELTING (1976) berichtet von signifikanten Abfällen der SCHE-Aktivität bei 18 Patienten nach Injektion von Neostigmin und Pyridostigmin. Die Antidots antagonisieren die kompetitive neuromuskuläre Blockade und wirken als Cholinesterasehemmer. Wir haben bei allen Patienten mit Prostigmin^{R} (= Neostigmin) decourarisiert. Möglicherweise lassen sich die postoperativ sehr niedrigen Meßwerte der SCHE-Aktivität auf eine hemmende Wirkung des verwendeten Antidots zurückführen.

Schlußbemerkung

Die Diskussion versuchte, anhand der besprochenen Einzelparameter Zusammenhänge zwischen Operations- und Narkosestreß und den dadurch stimulierten Steuerungsmechanismen des Organismus aufzuzeigen. Es ist bekannt, daß in Streßsituationen - wie unter Operations- und Narkosebedingungen - der Energiebedarf des Organismus erhöht ist und daß die Bereitstellung von Energie durch die Auslösung einer verstärkten Lipidmobilisation erfolgt, wobei endokrine Faktoren eine wesentliche Rolle spielen. Wie wir festgestellt haben, blieben diese Stoffwechselveränderungen bei unseren Narkosen im physiologischen Bereich und nahmen keine exzessiven, den tatsächlichen Bedarf überschreitende Ausmaße an. Die Feststellung, daß die intraoperativen Veränderungen der Cholinesterase und des freien Glycerins unter Flunitrazepam-Fentanyl wesentlich größer waren als unter Flunitrazepam-Ketamin, läßt vermuten, daß die intraoperative Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels durch die Flunitrazepam-Ketamin-Kombination besser abgefangen wird.

Abschließend möchten wir anregen, in weiteren Untersuchungen die intraoperative Blutentnahme nach ca. 30 min zu wiederholen und ebenfalls zu analysieren. Aus dem Befund wäre abzuleiten, ob die von uns intraoperativ gemessenen Veränderungen bereits intraoperativ wieder kompensiert werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

An 30 bzw. 15 Patienten, die sich Operationen im Kiefer-Gesichtsbereich unter Flunitrazepam-Ketamin-Anästhesie bzw. Flunitrazepam-Fentanyl-Anästhesie unterziehen mußten, wurden Veränderungen im Stoffwechsel ermittelt. Prä-, intra- und postoperativ sowie nach 24 Std. wurden folgende Serumparameter untersucht: freies Glycerin, Triglyceride, Phosphatide, anorganisches Phosphat, veresterte Fettsäuren, ferner 2,3-DPG und Cholinesterase. Die Ergebnisse wurden anhand der Literatur diskutiert.

Das freie Glycerin stieg jeweils intraoperativ stark an (signifikant unter Flunitrazepam-Ketamin), die Triglyceride zeigten intraoperativ eine geringe abfallende Tendenz (nicht signifikant). Die Begründung für eine Erhöhung des freien Glycerins bei gleichzeitigem Triglyceridabfall liegt in der kalorigenen Stoffwechselsituation während Operation und Narkose. Die Ergebnisse weisen auf eine Steigerung der Lipolyse hin bei möglicherweise verminderter Bereitstellung endogener Plasmatriglyceride durch die Leber. Die intraoperativ erniedrigten Werte der Phosphatide und der veresterten Fettsäuren können am ehesten mit einer Zunahme des Plasmavolumens erklärt werden. Postoperativ wurde durchweg eine Tendenz zur Kompensation beobachtet.

Im Gegensatz hierzu war der Abfall der Cholinesteraseaktivität, der intraoperativ auftrat (signifikant unter Flunitrazepam-Ketamin), postoperativ jeweils hochsignifikant verstärkt.

Gruppenvergleiche ergaben, daß die präoperativen mittleren Lipidwerte der über 40jährigen Patienten höher als die der jüngeren Patienten lagen und daß die präoperativen Lipidwerte der Männer (Ausnahme: anorganisches Phosphat) deutlich höher als die der Frauen ausfielen.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. AHNEFELD, F. W., FREY, R.:
Untersuchungen über den Plasma-Katecholaminspiegel nach Operationen und Traumen.
Anästhesist 14, 36 - 38 (1965)

2. ALLGEIER, E., PALAS, T., HÜGIN, W.:
Rohypnol in der Prämedikation, am Vorabend und vor dem Eingriff.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie
F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13. 6. 1975)

3. ALLISON, S. P., TOMLIN, P. J., CHAMBERLAIN, M. J.:
Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism.
Brit. J. Anaesth. 41, 588 - 593 (1969)

4. AUGUSTINSSON, K. B.:
Butyryl- and propionylcholinesterases and related types of eserine-sensitive esterases.
In: Boyer/Lardy/Myrbäck.
The Enzymes Bd. 4, 2. Aufl., 521 - 540,
Academic Press, New York London 1960

5. BENESCH, R., BENESCH, R. E.:
The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 26, 162 - 164 (1967)

6. BENNIS, M., SMITH, U.:
Studies of the dual effects of halothane on the lipolysis of human fat cells.
Anesthesiology 45, 379 - 384 (1976)

7. BIEBUYCK, J. F.:
Effects of anaesthetic agents on metabolic pathways:
fuel utilisation and supply during anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 45, 263 - 268 (1973)

8. BLOOR, W. R.:
Studies on blood fat. I. Variations in the fat content of the blood under approximately normal conditions.
J. biol. Chem. 19, 1 - 24 (1914)

9. BÖHLE, DITSCHUNEIT, H., MELANI, F., BEYER, J., SCHÖFFLING, K., PFEIFFER, E. F.:
Über die Regulation der unveresterten Fettsäuren unter besonderer Berücksichtigung der Prostaglandine.
Deutsch. med. Wschr. 91, 1083 - 1090 (1966)

10. BÖHMERT, F., HENSCHEL, W. F.:
Klinische Beobachtungen mit Ketamine unter besonderer Berücksichtigung von Kreislauf und Atmung.
In: Kreuscher.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40, 93 - 97, Springer Berlin Heidelberg 1969 (Internationales Ketamine-Symposion Mainz 23./24. 2. 1968)

11. BOGER, W. P., TORNETTA, F. J.:
Neuroleptanalgesie und Leberfunktion.
In: Henschel.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 113 - 130, Springer Berlin Heidelberg 1966

12. BRECH, W. J., GORDON, E. S.:
Übersichten. Die physiologische Rolle des Fettgewebes.
Klin. Wschr. 45, 905 - 917 (1967)

13. BRÜCKNER, R.:
Wechselwirkung von Kalium-Magnesium-Aspartat auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel bei Patienten unter Allgemeinanästhesie.
Med. Diss., Tübingen 1976

14. BUDDECKE, E.:
Grundriss der Biochemie.
4. Aufl., Walter de Gruyter Berlin 1974

15. CAMPBELL, R. C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Thieme Stuttgart 1971

16. CHANG, T., DILL, W. A., GLAZKO, A. J.:
Metabolic disposition of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanone-HCl (CI 581) in laboratory, animals and man.
Fed. Proc. 24, 268 (1965)

17. CHANUTIN, A., CURNISH, R. R.:
Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes.
Arch. Biochem. 121, 96 - 102 (1967)

18. CLARKE, R. S. J., JOHNSTON, H., SHERIDAN, B.:
The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids.
Brit. J. Anaesth. 42, 295 - 299 (1970)

19. COOPERMAN, L. H.:
Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man.
Brit. J. Anaesth. 42, 131 - 135 (1970)

20. CORSSEN, G., DOMINO, E. F.:
Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the

phencyclidine derivative CI-581.
Anaesthesia and Analgesia 45, 29 - 40 (1966)

21. CORSSEN, G., MIYASAKA, M., DOMINO, E. F.:
Dissociative Anästhesie mit Ketamine.
In: Kreuscher.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40, 64 - 69,
Springer Berlin Heidelberg 1969 (Internationales
Ketamine-Symposion Mainz 23./24. 2. 1968)

22. CRUSIUS, H. G.:
Zur Frage der Ausschaltung unangenehmer postnarkotischer Träume und Angstzustände mit motorischer Unruhe nach dissoziativer Anaesthesie mit Ketamine.
Anaesthesist 20, 157 - 158 (1971)

23. DE CASTRO, J.:
Atar-analgesia with Ro 5-4200, pancuronium and ketamine.
In: Miyazaki/Iwatsuki/Fujita/Lunn.
Anaesthesiology, Elsevier 184. Excerpta Medica
Amsterdam New York 1973 (Proc. Fifth World Congr.
Anaesthesiol. Kyoto 19. - 23. 9. 1972)

24. DE CASTRO, J., MUNDELEER, P.:
La neuroleptanalgesie, nouvelle technique d'anesthésie non barbiturique.
Vortrag auf dem X. Französ. Anaesthesie-Kongress in Lyon, 12. 7. 1959

25. DE CASTRO, J., MUNDELEER, P.:
Die Neuroleptanalgesie. Auswahl der Präparate, Bedeutung der Analgesie und der Neurolepsie.
Anaesthesist 11, 10 - 17 (1962a)

26. DE CASTRO, J., MUNDELEER, P.:
Phentanyl ou R 4263, le plus puissant analgésique du type morphinique. Premières observations cliniques.
Persönl. Mitt., Februar 1962 (b)

27. DILL, W. A., CHANG, T., PETERSON, L., GLAZKO, A. J.:
Metabolic disposition of CI 581 in laboratory animals.
Parke Davis Research Division 1963 (unveröff.)

28. DOENICKE, A.:
Vergleichende Serumcholinesteraseaktivitätsbestimmungen nach Barbituratnarkosen und Neuroleptanalgesie.
In: Henschel.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18,
131 - 137,
Springer Berlin Heidelberg 1966

29. DOENICKE, A., SCHMIDINGER, S., KRUMEY, I.:
Suxamethonium and serum cholinesterase. Comparative studies in vitro and in vivo on the catabolism of suxamethonium.
Brit. J. Anaesth. 40, 834 - 844 (1968)

30. DOLE, V. P.:
A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150 - 154 (1956)

31. EATON, J., BREWER, G., SCHULTZ, J., SING. C.:
Variation in 2,3-diphosphoglycerate and ATP levels in human erythrocytes and effects on oxygen transport.
In: BREWER.
Red Cell Metabolism and Function, 21 - 38,
Plenum Press New York 1970

32. EGGSTEIN, M.:
Die Regulation und pathogenetische Bedeutung der Plasmaneutralfette.
Wien. klin. Wschr. 79, 709 - 713 (1967)

33. EGGSTEIN, M.:
Kohlenhydratstoffwechsel.
In: Bock.
Pathophysiologie Bd. I, 73 - 143,
Thieme Stuttgart 1972

34. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F. H.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. I. Mitt.: Prinzip, Durchführung und Besprechung der Methode.
Klin. Wschr. 44, 262 - 267 (1966 a)

35. EGGSTEIN, M.:
II. Mitt.: Zuverlässigkeit der Methode, andere Neutralfettbestimmungen, Normalwerte für Triglyceride und Glycerin im menschlichen Blut.
Klin. Wschr. 44, 267 - 270 (1966 b)

36. EGGSTEIN, M., SCHETTLER, G.:
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Fette auf den Serumfettspiegel des Menschen.
Klin. Wschr. 37, 485 - 493 (1959)

37. EGGSTEIN, M., KNODEL, W., KRÄMER, H., BAETZNER, P.:
Substrat- und Metabolitverschiebungen im Blut nach Adrenalin und ß-Receptorenblockern.
Klin. Wschr. 45, 943 - 950 (1967)

38. ELLMAN, G. L., COURTNEY, K. D., ANDRES, V., Jr., FEATHERSTONE, R. M.:
A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity.
Biochem. Pharmacol. 7, 88 - 95 (1961)

39. ESTLER, C.-J.:
Pharmakologie für Zahnmediziner.
Schattauer Stuttgart New York 1974

40. EVANS, F. T., GRAY, P. W. S., LEHMANN, H., SILK, E.:
Sensitivity to succinylcholine in relation to serum-cholinesterase.
Lancet 262, 1229 - 1230 (1952)

41. FEURSTEIN, V.:
Die intravenöse Narkose.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer.
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Wiederbelebung, 3. Aufl., 210 - 220,
Springer Berlin Heidelberg 1972

42. FÖRSTER, H., MEHNERT, H.:
Kohlenhydratstoffwechsel.
In: Siegenthaler. Klinische Pathophysiologie,
3. Aufl., 34 - 99, Thieme Stuttgart 1976

43. FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.:
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Wiederbelebung.
3. Aufl., Springer Berlin Heidelberg 1972

44. FREYE, E.:
Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Naloxone in der Anaesthesie.
Anaesthesist 24, 145 - 150 (1975)

45. FRIED, R., HOEFLMAYR, J.:
Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum.
Klin. Wschr. 41, 727 - 732 (1963)

46. GALLETTI, F.:
A simplified procedure for the colorimetric determination of serum esterified fatty acids.
Clin. chim. Acta 6, 749 (1961)

47. GERHARD, W., TESCHKE, R., HEY, H. P., OEHMIG, H.:
Der Einfluß von Thiopental, Halothan und Lachgas auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide.
Z. prakt. Anaesth. 6, 352 - 357 (1971)

48. GORDON, R. S. Jr., CHERKES, A.:
Unesterified fatty acid in human blood plasma.
J. clin. Invest. 35, 206 - 212 (1956)

49. GORDON, R. S., CHERKES, A., GATES, H.:
Unesterified fatty acid in human blood plasma.
II. The transport function of unesterified fatty acid.
J. clin. Invest. 36, 810 - 815 (1957)

50. GRISOLIA, S., MOORE, K., LUQUE, J., GRADY, H.:
Automatic procedure for the microestimation of 2,3-diphosphoglycerate.
Analyt. Biochem. 31, 235 - 245 (1969)

51. GÜNZLER, W., STREHLAU, D.:
Erfahrungen mit Ketamine bei 400 Tonsillektomien nach Sluder.
Anaesthesist 21, 213 - 215 (1972)

52. GÜRTNER, T., KREUTZBERG, G., DOENICKE, A.:
Comparative studies on cholinesterase activity in serum and liver cells.
Acta anaesth. scand. 7, 69 - 82 (1963)

53. HAEFELY, W., CUMIN, R., KULCSAR, A., POLC, P., SCHAFFNER, R.:
Einige Aspekte der Pharmakologie von Flunitrazepam (Rohypnol).
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 13 - 26, F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13. 6. 1975)

54. HALDEMANN, G., WÜEST, H. P., HOSSLI, G., SCHAER, H.:
Die Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol) als Prämedikation und Anästhetikum auf die Hämodynamik bei kreislaufgesunden Patienten.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 74 - 83, F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13. 6. 1975)

55. HAUSS, W. H., LEPPELMANN, H. J.:
Über Änderung von Fermentaktivitäten im Serum als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus.
Klin. Wschr. 35, 65 - 70 (1957 a)

56. HAUSS, W. H., LEPPELMANN, H. J.:
Über Änderung von Fermentaktivitäten in der Leber als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus, II. Mitt.
Klin. Wschr. 35, 71 - 74 (1957 b)

57. HAVEL, R. J.:
The autonomic nervous system and intermediary carbohydrate and fat metabolism.
Anesthesiology 29, 702 - 713 (1968)

58. HELLER, W., MÖRL, F. K.:
Das Verhalten der Plasmafette nach Frakturen und ihre Beeinflussungsmöglichkeit mit dem Proteinaseninhibitor Trasylol.
Med. Welt 36, 2076 - 2080 (1967)

59. HENSCHEL, W. F.:
Die Entwicklung der Neuroleptanalgesie bis zu ihrer heutigen Stellung in der Anaesthesie.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 2 - 15, Springer Berlin Heidelberg 1966

60. HENSCHEL, W. F.:
Die Neuroleptanalgesie.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer. Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Wiederbelebung, 3. Aufl., 277 - 280, Springer Berlin Heidelberg 1972

61. HENSEL, I., BRAUN, U., KETTLER, D., KNOLL, D., MARTEL, J., PASCHEN, K.:
Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamine-Narkose.
Anaesthesist 21, 44 - 49 (1972)

62. HOEFLMAYR, J., FRIED, R.:
Vereinfachte klinisch chemische Laboratoriumsbestimmungen (photometrische Methoden). Teil 3. Fettsäureester und ß-Lipoproteide.
Ther. d. Gegenw. 104,1, 354 - 363 (1965)

63. HOLLE, F., STAHM, K. H., TEUFEL, W.:
Die Bedeutung der Serum-Cholinesterasebestimmung für Chirurgie und Anaesthesie. (Das Verhalten des Fermentes nach chirurgischen Eingriffen).
Anaesthesist 3, 113 - 116 (1954)

64. HUMMEL, D.:
Das Verhalten einiger differenter Stoffwechselparameter bei Neurolept- und Ketaminanaesthesie unter Operationsbedingungen.
Med. Diss., Tübingen 1975

65. JANSSEN, P.:
Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka.
In: Henschel.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 9, 15 - 21, Springer Berlin Heidelberg 1966

66. JOHNSTON, I. D. A.:
The metabolic and endocrine response to injury: a review.
Brit. J. Anaesth. 45, 252 - 255 (1973)

67. KANIARIS, P., LEKAKIS, D., KASTANAS, D.:
Plasma free fatty acid and blood sugar levels in children under halothane anesthesia.
Acta Anaesth. Hell. 8, 259 - 268 (1974)

68. KATO, G., YUNG, J., IHNAT, M.:
NMR studies of the interaction of eserine and atropine with acetylcholinesterase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 40, 15 - 21 (1970)

69. KEHRL, H.:
Der Einfluß des Narkosegases Halothane auf einige Parameter des Lipidstoffwechsels.
Zahnmed. Diss., Tübingen 1974

70. KING, E. J.:
The colorimetric determination of phosphorus.
Biochem. J. 26, 292 - 297 (1932)

71. KLOSE, R., PETER, K.:
Klinische Untersuchungen über Mononarkosen mit Ketamine bei Brandverletzten.
Anaesthesist 22, 121 - 126 (1973)

72. KORTILLA, K., LINNOILA, M.:
Amnesic action and skills related to driving after intravenous Flunitrazepam.
Acta anaesth. scand. 20, 160 - 168 (1976)

73. KRÄMER, J.:
Veränderungen des Lipidstoffwechsels bei Strumaresektionen unter Allgemeinanaesthesie mit Halothane.
Zahnmed. Diss., Tübingen 1975

74. KREBS, R. KERSTING, F.:
Ursache der hämodynamischen Nebenwirkungen einiger Narkotika.
Anaesthesist 21, 159 - 161 (1972)

75. KREUSCHER, H.:
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40.
Springer Berlin Heidelberg 1969 (Internationales Ketamine-Symposion Mainz 23./24. 2. 1968)

76. KREUSCHER, H.:
Ketamine.
In: Frey/Hügin/Mayrhofer.
Lehrbuch der Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie, 3. Aufl., 280 - 283,
Springer Berlin Heidelberg 1972

77. KREUSCHER, H., GAUCH, H.:
Die Wirkung des Phencyclidinderivates Ketamine (CI 581) auf das kardiovaskuläre System des Menschen.
Anaesthesist 16, 229 - 233 (1967)

78. KREUSCHER, H., GAUCH, H.:
Kreislaufanalytische Untersuchung bei Anwendung von Ketamine am Menschen.
In: Kreuscher.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40, 52 - 57,
Springer Berlin Heidelberg 1969 (Internationales Ketamine-Symposion Mainz 23./24. 2. 1968)

79. KREUSCHER, H., DICK, W., KOMES, P., WENZEL, U.:
Die Pseudocholinesterase-Aktivität in der präanaesthetischen Phase bei chirurgischen Patienten.
Anaesthesist 19, 208 - 212 (1970)

80. KREUTZ, F. H.:
Enzymatische Glycerinbestimmung.
Klin. Wschr. 40, 362 - 363 (1962)

81. KUCSKO, L.:
Stoffwechselstörungen und Stoffwechselerkrankungen.
In: Holzner.
Allgemeine Pathologie, 98 - 129,
Urban & Schwarzenberg München Berlin 1976

82. KUHN, M.:
Mineral- und Wasserhaushalt.
In: Holtmeier.
Taschenbuch der Pathologie Bd. 2, 1. Aufl., 303 - 335,
Fischer Stuttgart New York 1977

83. KUNTZ, E.:
Die Bestimmung der Serumcholinesterase-Aktivität bei Kranken mit unspezifischen, tuberkulösen und mit malignen Lungenveränderungen.
Med. Welt 46, 2466 - 2477 (1964)

84. KURKA, P.:
Klinische Erfahrungen mit Ro 05-4200 in der Anaesthesie.
Anaesthesist 23, 375 - 381 (1974)

85. KURKA, P.:
Clinical experiences with flunitrazepam (Ro 054200) in anesthesia.
7. Int. Anaesth. postgrad. course Wien, 51 - 62,
Hegermann Wien 1975

86. LANGREHR, D., ALAI, P., ANDJELKOVIC, J., KLUGE, I.:
Zur Narkose mit Ketamine (CI 581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen.
Anaesthesist 16, 308 - 318 (1967)

87. LOERS, J. F.:
Ketamine-Dehydrobenzperidol- und Ketamine-Diazepam-Kombinationsnarkose in der Neuroradiologie.
Anaesthesist 22, 127 - 130 (1973)

88. LOWRY, O. H., PASSONNEAU, J. V., HASSELBERGER, F. X., SCHULZ, D. W.:
Effect of ischemia on known substrates and co-factors of the glycolytic pathway in brain.
J. biol. Chem. 239,1, 18 - 30 (1964)

89. MENG, H. C.:
Changes in lipid metabolism under stress.
In: Lang/Frey/Halmágyi.

Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 58, 66 - 80,
Springer Berlin Heidelberg 1972

90. MESSMER, M.:
Zahnmed. Diss., Tübingen (unveröff.)

91. MICHAL, G.:
D-Glycerat-2,3-diphosphat.
In: Bergmeyer.
Methoden der enzymatischen Analyse Bd. 2, 3. Aufl.,
1478 - 1483,
Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1974

92. OLBERMANN, M., GRÜNERT, A.:
Selektive, quantitative Bestimmung der einzelnen endogen freigesetzten Nichtester-Fettsäuren im Serum chirurgischer Patienten.
Infusionstherapie 3, 210 - 214 (1976)

93. OLTHOFF, D., KUNZE, D.:
Das Verhalten der Serumphosphatide unter der Wirkung von Muskelrelaxantien.
Anaesthesist 16, 280 - 282 (1967)

94. OLTHOFF, D., KUNZE, D.:
Bestimmungen der Cholesterin-Fraktionen des Serums unter Narkose.
Anaesthesist 17, 33 - 34 (1968)

95. OLTHOFF, D., KUNZE, D.:
Phosphatidveränderungen in der Skeletmuskulatur als Bestandteil des Wirkungsmechanismus der Muskelrelaxantien.
Anaesthesist 22, 292 - 297 (1973)

96. OYAMA, T.:
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 75.
Springer Berlin Heidelberg 1973

97. OYAMA, T., TAKAZAWA, T.:
Effects of halothane anaesthesia and surgery on human growth hormone and insulin levels in plasma.
Brit. J. Anaesth. 43, 573 - 580 (1971)

98. PEZOLD, F. A.:
Lipide und Lipoproteide im Blutplasma.
Springer Berlin Heidelberg 1961

99. PILZ, W.:
Die Cholinesterasen des menschlichen Serums unter besonderer Berücksichtigung neuester Ergebnisse.
Z. klin. Chem. 5, 1 - 10 (1967)

100. PILZ, W.:
Cholinesterase.
In: Bergmeyer.
Methoden der enzymatischen Analyse

Bd. 1, 3. Aufl., 862 - 883,
Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1974

101. PILZ, W., BOO, A. T., STELZL, E.:
Fermente des menschlichen Blutes.
Z. Klin. Chem. 5, 134 - 138 (1967)

102. PODLESCH, I., ZINDLER, M.:
Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamine (CI 581), einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel.
Anaesthesist 16, 299 - 308 (1967)

103. PSCHYREMBEL, W.:
Klinisches Wörterbuch.
251. Aufl., Walter de Gruyter Berlin 1972

104. RANDLE, P. J., GARLAND, P. B., HALES, C. N., NEWSHOLME, E.A.:
The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
Lancet 1, 785 - 789 (1963)

105. RAPOPORT, S. M.:
Medizinische Biochemie.
4. Aufl., Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1966

106. RAPOPORT, S.:
Über Phosphorglycerinsäure als Transportsubstanz des Blutphosphors und ihr Verhalten bei experimenteller Ammonchloridazidose. I + II.
Biochem. Z. 289, 411 - 419 (1937)

107. RAPOPORT, S., LUEBERING, J.:
Glycerate-2,3-Diphosphatase.
J. biol. Chem. 189, 683 - 694 (1951)

108. RICHTERICH, R.:
Enzymstoffwechsel.
In: Siegenthaler.
Klinische Pathophysiologie, 158 - 177,
Thieme Stuttgart 1970

109. RIES, W.:
Doktoranden-Fibel für Mediziner und Zahnmediziner.
5. Aufl., Johann Ambrosius Barth Leipzig

110. RITZOW, H.:
Über den atemdepressorischen Effekt von Morphin und Fentanyl und seine Beeinflußbarkeit durch Morphinantagonisten.
Anaesthesist 22, 425 - 441 (1973)

111. ROSE, Z. B., LIEBOWITZ, J.:
Direct determination of 2,3-diphosphoglycerate.
Analyt. Biochem. 35, 177 - 180 (1970)

112. ROSELL, S.:
Release of free fatty acids from subcutaneous adipose tissue in dogs following sympathetic nerve stimulation.
Acta physiol. scand. 67, 343 - 351 (1966)

113. ROUGE, J.-C., GEMPERLE, G. N.:
Le Rohypnol en chirurgie pédiatrique.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 169 - 173,
F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13. 6. 1975)

114. RUDOLPH, P., HAUG, H., WEIS, K. H.:
Der Einfluß von Halothannarkose und Neuroleptanalgesie auf einige chemische und corpuskuläre Bestandteile des Blutes.
Anaesthesist 21, 177 - 182 (1972)

115. RUDOLPH, P., BARTOSCHEK, M., WEISHAAR, H. D., HESSE, R.:
Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental-Lachgas- und Halothannarkose sowie Neuroleptanalgesie.
Z. prakt. Anästh. 7, 250 - 262 (1972)

116. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
4. Aufl., Springer Berlin Heidelberg 1973

117. SCHELLENBERGER, A., DOENICKE, A., GÜRTNER, T.:
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Leberbelastung nach Neuroleptanalgesie.
In: Gemperle.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 18, 8 - 16,
Springer Berlin Heidelberg 1966

118. SCHETTLER, G.:
Klinische Lipidforschung.
Z. Klin. Chem. 1, 6 - 13 (1963)

119. SCHLIERF, G., KAHLKE, W.:
Fettstoffwechsel.
In: Bock. Pathophysiologie Bd. 1, 154 - 161,
Thieme Stuttgart 1972

120. SCHLIERF, G., KAHLKE, W.:
Fettstoffwechsel.
In: Siegenthaler.
Klinische Pathophysiologie, 3. Aufl., 135 - 176,
Thieme Stuttgart 1976

121. SCHMID, M.:
Leber.
In: Siegenthaler.
Klinische Pathophysiologie, 3. Aufl., 793 - 824,
Thieme Stuttgart 1976

122. SCHMIDT, F. H., VON DAHL, K.:
Zur Methode der enzymatischen Neutralfett-Bestimmung in biologischem Material.
Z. Klin. Chem. 6, 156 - 159 (1968)

123. SCHÖNBECK, M., JAKAB, T., RISCH, D., WERNING, C., LÜTHY, R., KNOB, M., ROSENMUND, H., SIEGENTHALER, W.:
Serumlipide gesunder Menschen.
Med. Klin. 65, 644 - 649 (1970)

124. SCHWEIZER, O., HOWLAND, W. S.:
Some metabolic changes associated with anesthesia and operation.
Surg. Clin. N. Amer. 49, 223 - 231 (1969)

125. SCHWEIZER, O., HOWLAND, W. S.:
Factors influencing the level of 2,3-DPG during anesthesia and operation.
Anaesth. Analg. Curr. Res. 52, 542 - 547 (1973)

126. SCHULTIS, K.:
Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata.
Habilitationsschrift, Gießen 1970

127. STOELTING, R. K.:
Serum cholinesterase activity following pancuronium and antagonism with neostigmine or pyridostigmine.
Anesthesiology 45, 674 - 678 (1976)

128. STOLZ, C., HELLER, W.:
Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamin.
In: Gemperle/Kreuscher/Langrehr.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, 300-302, Springer Berlin Heidelberg 1973 (II. Ketamin-Symposion Mainz 7./8. 4. 1972)

129. STREMMEL, W.:
Stressinduzierte Stoffwechselveränderungen und gesteigerte Thrombozyten-Aggregation nach Operationen und Traumen.
Munchen. Med. Wschr. 115, 416 - 421 (1973)

130. STROHMEYER, G.:
Ernährung.
In: Siegenthaler.
Klinische Pathophysiologie, 3. Aufl., 236 - 257, Thieme Stuttgart 1976

131. SZAPPANYOS, G. G., BOPP, P., FOURNET, P. C.:
The use and advantage of "Ketalar" (CI 581) as anaesthetic agent in pediatric cardiac catheterisation and angiocardiography.
Anaesthesist 18, 365 - 367 (1969)

132. TEPPERMAN, J.:
Physiologie des Stoffwechsels und des Endokriniums.
Schattauer Stuttgart 1972

133. TESCHKE, R., OEHMIG, H.:
Halothan und Fettstoffwechsel.
Anaesthesist 21, 171 - 177 (1972)

134. TESCHKE, R., HEY, H. P., GERHARD, W., OEHMIG, H.:
Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration des Cholesterins.
Z. prakt. Anaesth. 6, 345 - 351 (1971)

135. URDINOVIC, S.:
Erfahrungen mit Rohypnol in der Allgemeinanästhesie.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 161 - 165,
F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13. 6. 1975)

136. VONTIN, H.:
Säure-Basenhaushalt, Hämodynamik und Stoffwechsel bei der Anwendung der Analgosedierung oder ihrer Einzelkomponenten.
Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß Bremen
10. - 13. 9. 1975

137. VONTIN, H., HELLER, W., SCHORER, R.:
Untersuchungen des Kohlenhydratstoffwechsels, der arterio-venösen PO_2-Differenz und des arteriellen Blutdrucks bei der Anwendung von Rohypnol (Ro-54200).
Zentraleuropäischer Anaesthesiekongreß Bremen
10. - 13. 9. 1975

138. VONTIN, H., HELLER, W., SCHORER, R.:
Analgosedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen über Rohypnol und Kombinationen mit Analgetika.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 149 - 160,
F. Hoffman-La Roche & Co. A. G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13. 6. 1975)

139. WADSTRÖM, L. B.:
Effect of trauma on plasma lipids. An experimental study in rat.
Acta chir. scand. 115, 409 - 416 (1958)

140. WADSTRÖM, L. B.:
Changes in the concentration of unesterified fatty acids, glycerides and phospholipids in human plasma, following operation.
Acta chir. scand. 116, 167 - 180 (1958/59)

141. WAGENER, H., LANG, D., FROSCH, B.:
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Phosphatide des Blutserums Gesunder und Arteriosklerosekranker.
Z. ges. exp. Med. 138, 425 - 434 (1964)

142. WAHRIG, G.:
Deutsches Wörterbuch.
Bertelsmann Gütersloh Berlin 1977

143. WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik.
6. Aufl., Fischer Stuttgart 1967

144. WEBER, H.:
Rasche und einfache Ultramikromethode zur Bestimmung der Serumcholinesterase.
Deutsch. med. Wschr. 91, 1927 - 1932 (1966)

145. WEESE, H., SCHARPFF, W.:
Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel.
Deutsch. med. Wschr. 31, 1205 - 1207 (1932)

146. WENDT, G.:
Schicksal des Hypnotikums Flunitrazepam im menschlichen Organismus.
In: Hügin/Hossli/Gemperle.
Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, 27 - 38,
F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G., Basel 1976
(Rohypnol-Symposium Basel 13. 6. 1975)

147. WILSON, I. B.:
Acetylcholinesterase.
In: Boyer/Lardy/Myrbäck.
The Enzymes Bd. 4, 2. Aufl., 501 - 520, Academic Press New York London 1960

148. WOLFRAM, G., DOENICKE, A., ZÖLLNER, N.:
Die essentiellen Fettsäuren in den Cholesterinestern des Serums vor und in den Tagen nach einer Magenoperation.
Infusionstherapie 1, 537 - 540 (1973/74)

149. ZILVERSMIT, D. B., DAVIS, A. K.:
Microdetermination of plasma phospholipids by trichloroacetic acid precipitation.
J. Lab. Clin. Med. 35, 155 - 160 (1950)

150. ZÖLLNER, N.:
Die Normalwerte der Plasmalipoide.
Deutsch. med. Wschr. 84, 386 - 392 (1959)

Herrn Prof. Dr. Heller und Herrn Dr. Vontin danke ich für die Überlassung des Themas und eines Arbeitsplatzes im Klinisch-Chemischen Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen zur Durchführung der Analysen.

Herrn Schubring danke ich für die Durchführung der statistischen Tests im Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

LEBENSLAUF

Am 12. Juli 1952 wurde ich, Monika Hieber, geb. Zimny, als Tochter von Dr. Herbert Zimny und Irmgard Zimny, geb. Meier, in Kork geboren.

Ich besuchte vier Jahre die Grundschule in Kehl und wechselte dann auf das Gymnasium über. Nach bestandenem Abitur am 16. Juni 1971 begann ich im Oktober 1971 in Tübingen das Studium der Zahnmedizin. Das Physikum legte ich am 11. Oktober 1974 ab. Ein mir anschließend wegen angeblichen Studentenüberschusses auferlegtes Wartesemester nutzte ich zur Durchführung des praktischen Teils dieser Arbeit.

Am 14. Dezember 1977 legte ich die zahnärztliche Prüfung ab.